



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE BIOMEDICHE

CICLO XXVI

COORDINATORE Prof. Persio Dello Sbarba

EPATITI VIRALI CRONICHE: LINEE GUIDA E PRATICHE DI COUNSELLING E DI
INVIO ALLE CURE SPECIALISTICHE. RISULTATI DEL PROGETTO EUROPEO HEPSCREEN

Settore Scientifico Disciplinare MED/42

Dottorando

Dott.ssa LEVI MIRIAM

Tutore

Prof. BONANNI PAOLO

Coordinatore

Prof. DELLO SBARBA PERSIO

Anni 2011/2013

INDICE

ACRONIMI	iv
INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1. L'EPATITE B	4
1.1 Il virus HBV	4
1.2 Epidemiologia	5
1.3 Trasmissione del virus HBV	6
1.4 Storia naturale dell'infezione da HBV	6
1.5 Diagnosi e stadiazione	10
1.6 Trattamento dell'epatite B cronica	11
CAPITOLO 2. L'EPATITE C	13
2.1 Il virus HCV	13
2.2 Epidemiologia	14
2.3 Trasmissione del virus HCV	15
2.4 Storia naturale dell'infezione da HCV	16
2.5 Diagnosi e stadiazione	17
2.6 Trattamento dell'epatite C cronica	18
CAPITOLO 3. IL CARICO DI MALATTIA NELLE POPOLAZIONI MIGRANTI	22
CAPITOLO 4. MATERIALI E METODI	26
4.1 Ricerca della letteratura per l'identificazione di studi o revisioni di studi sulle pratiche di counselling e di invio alle cure specialistiche	26
4.2 Ricerca delle linee guida nazionali e internazionali circa lo screening e la gestione clinica delle epatiti virali croniche	28
4.3 Questionario Online	29
4.4 Esistenza e consapevolezza circa linee guida e programmi di formazione	33
4.5 Il ruolo del medico di medicina generale nello screening e nella gestione clinica dei soggetti a rischio o affetti da epatite virale cronica	34
4.6 L'invio dei pazienti dalle cure primarie alle cure specialistiche	35
4.7 L'offerta della vaccinazione anti-HBV ai gruppi a rischio per l'epatite B	36
CAPITOLO 5. RISULTATI	38
5.1 La ricerca degli studi primari e sulle revisioni circa gli interventi di counselling e le pratiche di invio alle cure specialistiche dei pazienti	38

5.2 Tasso di risposta al questionario e profilo dei partecipanti	43
5.3 Esistenza e consapevolezza circa linee guida e programmi di formazione	45
5.4 Il ruolo del medico di medicina generale nello screening e nella gestione clinica dei soggetti a rischio o affetti da epatite virale cronica	62
5.4.1 Il ruolo del medico di medicina generale nello screening dei gruppi a rischio	62
5.4.2 Il coinvolgimento del medico di medicina generale nella gestione clinica della malattia	67
5.4.3 Il re-invio dei pazienti al medico di medicina generale da parte delle cure specialistiche	69
5.5 L'invio dei pazienti dalle cure primarie alle cure specialistiche	72
5.5.1 L'invio dei pazienti dalle cure primarie alle cure specialistiche per il trattamento	72
5.5.2 L'erogazione del counselling post-test	76
5.5.3 Screening dei conviventi/partner sessuali dei pazienti affetti da epatite virale cronica	79
5.6 L'offerta della vaccinazione anti-HBV ai gruppi a rischio per l'epatite B	84
5.7 I <i>Country Profile</i>	89
CAPITOLO 6. DISCUSSIONE	90
CAPITOLO 7. CONCLUSIONI	98
BIBLIOGRAFIA	101
ALLEGATI	109

ACRONIMI

ALT	Alanina aminotransferasi
Anti-HBs	Anticorpi contro HBsAg
AST	Aspartato aminotransferasi
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DE	Germania
DNA	Acido desossiribonucleico
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ES	Spagna
l'HBcAg	antigene core dell'epatite B
HBeAg	antigene e dell'epatite B
HBsAg	antigene di superficie dell'epatite B
HBV	Virus dell'epatite B
HCV	Virus dell'epatite C
HIV	Virus dell'immunodeficienza umana
HU	Ungheria
IT	Italia
LG	Linea guida
MMG	Medico di medicina generale
MPN	Medicina prenatale
MST	Malattie sessualmente trasmesse
NL	Paesi Bassi
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OS	Operatori sanitari
RAP	Richiedenti asilo politico
RNA	Acido ribonucleico
SP	Specialista
UE	Unione Europea
UK	Regno Unito
WP	Work Package

INTRODUZIONE

L'epatite virale cronica continua ad essere un importante problema di Salute Pubblica a livello globale: si calcola che una persona su 12, ovvero dalle 480 alle 520 milioni di persone in totale, abbia un'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) o dell'epatite C (HCV) (1). Inoltre, le infezioni croniche causate da questi due virus sarebbero responsabili di circa il 57% di tutti i casi di cirrosi (HBV:30%; HCV:27%), e dell'80% dei casi di epatocarcinoma (HBV: 53%; HCV: 25%) (2). Nonostante la risoluzione dell'Assemblea Mondiale della Sanità del 1992, con la raccomandazione di introdurre il vaccino contro l'epatite B nei programmi nazionali di vaccinazione per l'infanzia a prescindere dal livello di endemia della malattia, abbia favorito l'espansione dei programmi di vaccinazione contro l'HBV in tutto il mondo, dai risultati del Global Burden of Disease Study 2010 risulta che il carico di malattia determinato dall'epatocarcinoma secondario a epatite B cronica, in termini di DALY, sia aumentato di oltre il 45% dal 1990 al 2010 (3). Ciò si spiega, in parte, con la forte crescita demografica nelle aree endemiche per HBV, in parte con il lungo periodo di osservazione necessario perché si possano apprezzare gli effetti del programma vaccinale dell'infanzia nel determinare una riduzione della mortalità per epatocarcinoma.

Circa 185 milioni di persone nel mondo, ovvero il 3% della popolazione mondiale, sono portatori cronici di HCV; dai 350,000 ai 500,000 pazienti muoiono ogni anno per malattie HCV-correlate (4,5); nei paesi sviluppati l'infezione da HCV costituisce la principale causa di trapianto di fegato (6).

Le epatiti virali croniche rappresentano ancora un rilevante problema di sanità pubblica anche nell'Unione Europea (UE); mentre i paesi nord-occidentali presentano una bassa prevalenza per entrambe le infezioni, quelli della regione sud-orientale hanno livelli di prevalenza intermedi: la prevalenza dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) è compresa tra lo 0,1% (Paesi Bassi) e il 5,6% (Romania), quella degli anticorpi plasmatici anti-HCV tra lo 0,4% (Germania) e il 5,2% (Italia) (7) (secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, i paesi sono a bassa endemia se hanno una prevalenza di infezione inferiore al 2%, a endemia intermedia se la prevalenza di infezione è compresa fra il 2% e il 7,9% e ad alta endemia se la prevalenza è pari o superiore all'8% (8)).

Tuttavia, soprattutto a causa della natura in gran parte silente di queste infezioni, dati epidemiologici affidabili sono carenti, sia per quanto concerne le infezioni da HBV, che quelle causate da HCV (9,10), e fino a tre quarti degli individui infetti, secondo alcune stime, non sarebbero ancora stati diagnosticati, cosicché molti pazienti che potrebbero beneficiare di trattamenti efficaci non sono presi in carico dai sistemi sanitari (10,11).

Una gran parte di questa patologia "sommersa" riguarda i migranti provenienti da aree ad alta o intermedia endemia per HBV (Paesi dell'Europa dell'Est, Russia, Cina, Paesi del Sud del

Mediterraneo) o HCV (in particolare i Paesi dell’Africa). Inoltre, soprattutto per quanto riguarda le infezioni da HCV, l’aumento del fenomeno della prostituzione e della tossicodipendenza nei migranti contribuisce in taluni casi al mantenimento di una più elevata circolazione del virus in questi gruppi di popolazione (12). La necessità di programmi di screening per l’epatite B e C nelle popolazioni migranti fu sottolineata in occasione della “Hepatitis B and C summit conference” a Bruxelles nel 2010, in cui l’invito alla lotta contro tali malattie fu esteso a tutti i Paesi Membri dell’UE e alla Commissione Europea.

Un collegamento efficace tra i servizi delle cure primarie, in cui viene generalmente effettuata la diagnosi, e le cure specialistiche di secondo livello è poi fondamentale per massimizzare l’impatto dello screening sulla salute: idealmente, tutti i pazienti di nuova diagnosi dovrebbero essere inviati allo specialista per una valutazione approfondita e una gestione adeguata della situazione clinica finalizzata all’arresto della progressione della storia naturale (13,14). Ciononostante, dalla letteratura emerge che oltre la metà dei pazienti non raggiunge le cure specialistiche (14), solo il 74% riceve una consulenza personalizzata (15) e, secondo alcune stime, fino all’87% non sono avviati al trattamento (16,17). È stato così introdotto il concetto di “*under-treatment*” per spiegare il fenomeno per cui solo una parte dei soggetti eleggibili alla terapia farmacologica è in trattamento: se da una parte solo una piccola proporzione dei soggetti infetti sono consapevoli del proprio status infettivo, dall’altra solo una parte dei soggetti con diagnosi di epatite virale cronica raggiunge le cure specialistiche; infine non tutti coloro che vengono presi in carico dallo specialista sono trattati (17). Per poter ottenere i migliori risultati di salute possibili, è necessario che le linee guida basate sulle migliori prove di efficacia disponibili e programmi di formazione di alta qualità siano messi a disposizione di tutti gli operatori sanitari coinvolti nella gestione della malattia. Numerosi studi, tuttavia, dimostrano poca dimestichezza o bassa *compliance* degli operatori sanitari con le linee guida (18–22). Sappiamo che esistono linee guida nazionali, europee e internazionali circa la gestione delle epatiti B e C croniche, ma poco è noto circa il grado di conoscenza delle stesse da parte degli operatori sanitari e circa la disponibilità di programmi di formazione sulle migliori pratiche in materia di screening, counselling, invio del paziente alle cure specialistiche e la gestione e il trattamento del paziente con epatite virale cronica.

Il presente studio è stato condotto nell’ambito del Progetto Europeo “Screening for Hepatitis B and C among migrants in the European Union” (HEPscreen) (Progetto Num. 20101105), co-finanziato dal Programma d’azione comunitario in materia di salute 2008-2013. L’obiettivo generale del Progetto HEPscreen è stato quello di valutare, descrivere e comunicare ai professionisti della salute pubblica gli strumenti e le condizioni necessarie per l’attuazione di programmi di screening efficaci per l’epatite B e C nell’Unione Europea, con particolare riferimento ai migranti. Il gruppo di ricerca dell’Università degli Studi di Firenze ha fatto parte del Work Package 4 (WP4), il cui scopo è stato

quello di raccogliere e analizzare tutte le informazioni disponibili sulle pratiche di screening, counselling, cure sanitarie e gestione dei pazienti con epatite B e C cronica, con particolare riferimento ai migranti e alle comunità etniche in sei paesi dell'UE: Regno Unito, Germania, Paesi Bassi, Ungheria, Italia e Spagna. Hanno fatto parte del WP4 anche la Hamburg University of Applied Sciences, capofila del Progetto, il Municipal Public Health Service di Rotterdam-Rijnmond e l'Erasmus Medical Center di Rotterdam.

I compiti specifici della nostra unità di ricerca, oggetto della presente tesi, sono stati:

- Descrivere le linee guida per lo screening e la gestione delle epatiti virali croniche pubblicate in Europa, con particolare riferimento ai sei Paesi dell'UE in cui è stato condotto il Progetto.
- Valutare le conoscenze di tali linee guida tra i professionisti sanitari che lavorano nei sei Paesi considerati nell'ambito della sanità pubblica, delle cure prenatali, delle cure primarie, dell'assistenza per i richiedenti asilo politico, della salute sessuale e dell'epatologia.
- Misurare la disponibilità di programmi di formazione specifici nei confronti dell'epatite virale cronica per i professionisti che operano nei campi sanitari suddetti.
- Esaminare il ruolo del medico di medicina generale nello screening e nella gestione clinica del paziente.
- Valutare l'esistenza di ostacoli nell'invio dei pazienti alle cure specialistiche e ai servizi di counselling e nella gestione della malattia.
- Analizzare le attuali pratiche di vaccinazione per determinate categorie di soggetti a rischio quando vengono sottoposti a screening per epatite B, in caso di risultato negativo del test, e per le donne in stato di gravidanza, per le quali lo screening è previsto in tutti e sei i Paesi.

Nel primo e nel secondo capitolo di questa tesi sono descritte, rispettivamente per l'epatite B cronica e per l'epatite C cronica, l'epidemiologia e le modalità di trasmissione dell'infezione, la storia naturale della malattia, i metodi diagnostici e si accenna alla terapia farmacologica a disposizione. Nel terzo capitolo è descritto il carico di malattia nelle popolazioni di migranti a maggior rischio nei sei Paesi dell'Unione Europea oggetto dello studio. Nel quarto capitolo sono descritti i metodi utilizzati per reperire le informazioni utili alla nostra ricerca; nel quinto sono riportati i risultati del nostro studio.

CAPITOLO 1. L'EPATITE B

1.1 Il virus HBV

L'agente eziologico dell'epatite B è il virus HBV, un virus a DNA appartenente alla famiglia degli *Hepadnaviridae* (virus epatotropi a DNA) e al genere degli *Orthohepadnavirus*, di cui è la specie tipo. Se ne conoscono attualmente 9 genotipi (A-I) aventi una diversa distribuzione geografica (23). Il virione, di 42 nm di diametro, è costituito da un involucro lipidico esterno e da un capside icosaedrico composto da proteine. Il nucleocapside racchiude il genoma virale e una DNA polimerasi, sia con attività DNA polimerasica DNA-dipendente, che trascrittasi inversa RNA-dipendente (24). L'involucro esterno contiene proteine *embedded* implicate nel legame virale e nell'entrata nelle cellule sensibili. Il genoma è in parte a doppia elica, in parte a elica singola; possiede una strategia replicativa unica tra i virus a DNA, tipica dei retrovirus (rientra nel gruppo VII della classificazione di Baltimore): la replicazione non avviene cioè direttamente dallo stampo di DNA, ma si realizza attraverso la trascrizione inversa, da parte dell'enzima DNA polimerasi, di un DNA a polarità negativa, a partire da un RNA intermedio "pregenomico" (25). La catena positiva del DNA viene quindi trascritta a partire dalla catena negativa dalla DNA-polimerasi-DNA-dipendente. Il virus HBV possiede un genoma piccolo, circolare (lungo dalle 3182 alle 3248 paia di basi, a seconda del genotipo), e codifica quattro diverse proteine a partire da quattro geni, S, C, P e X, che si sovrappongono. Il gene S codifica la proteina di superficie "maggior", HBsAg. I geni pre-S1 e pre-S2, situati a monte del gene S, si combinano con quest'ultimo per codificare due proteine più grandi: la proteina "intermedia", che risulta dalla combinazione di pre-S2 ed S, e la proteina "grande", il prodotto di pre-S1+pre-S2+S. Il gene P codifica la DNA polimerasi. Il gene C codifica due proteine nucleocapsidiche: l'antigene e dell'epatite B, HBeAg, una proteina solubile secreta, la cui trascrizione inizia dalla regione pre-C del gene, e l'HBcAg, la proteina core intracellulare, la cui trascrizione inizia dopo la regione pre-C. Il gene X codifica l'HBxAg, capace di transattivare la trascrizione di geni cellulari e virali, ma la cui rilevanza clinica è ancora sconosciuta (si ipotizza che possa contribuire alla carcinogenesi, legandosi alla proteina p53). Le proteine virali, trascritte utilizzando l'RNA pregenomico, e il genoma sono assemblati nei virioni e secreti dagli epatociti. Quando l'assemblaggio delle proteine è completo si arresta la sintesi dell'elica a polarità positiva: così si spiega la presenza di una porzione di DNA a singola elica di dimensioni variabili.

Dopo il contagio, l'HBsAg è il primo marcatore a comparire nel siero. Generalmente non è più evidenziabile 1-2 mesi dopo l'insorgenza dell'ittero e rimane positivo oltre i sei mesi solo in rari casi. Dopo la scomparsa dell'HBsAg sono rilevabili nel siero gli anticorpi specifici anti-HBs, la cui positività ha una durata indefinita.

L'HBcAg non è invece rilevabile di routine, nel siero, in quanto racchiuso nell'involucro. Tuttavia gli anticorpi anti-HBc compaiono precocemente, e precedono la positivizzazione degli anticorpi anti-HBs. Per discriminare tra infezioni recenti e remote è utile determinare la classe di appartenenza delle Ig anti-HBc: le IgM anti-HBc prevalgono nei primi sei mesi dopo il contatto con il virus; successivamente si ritrovano più facilmente le IgG anti-HBc.

L'HBeAg compare in concomitanza o appena dopo l'HBsAg, indica una fase di intensa replicazione virale e rispecchia la presenza in circolo di virioni intatti e di DNA misurabile. Nelle epatiti acute che tendono verso la guarigione HBeAg scompare pochi giorni dopo il picco delle transaminasi e prima della scomparsa dell'HBsAg. Quindi compaiono gli anticorpi anti-HBe e l'infettività si riduce.

In caso di infezione cronica, l'HBsAg rimane positivo per più di sei mesi, gli anti-HBc sono soprattutto della classe IgG, gli anti-HBs sono indeterminabili o a titoli molto bassi. Nella fase iniziale della infezione cronica la replicazione virale è intensa (*fase replicativa*): questo è il periodo di massima infettività e di massimo danno epatico e il DNA virale, rilevabile sia nel siero che nel nucleo degli epatociti, costituisce il marcatore quantitativo dell'infezione, mentre l'HBeAg ne rappresenta il marcatore qualitativo. Segue a questa la *fase non replicativa*, accompagnata dalla sieroconversione da HBeAg ad anti-HBe, che nella maggior parte dei casi coincide con il rialzo transitorio delle transaminasi causato dalla eliminazione degli epatociti infettati ad opera del sistema immunitario. In questa fase il DNA è presente nel nucleo degli epatociti, dove tende ad integrarsi nel genoma cellulare.

1.2 Epidemiologia

Si stima che due miliardi di persone abbiano evidenza di infezione passata o presente e che 240 milioni siano portatori cronici HBsAg positivi. La prevalenza più alta (>5%) riguarda l'Africa subsahariana, l'Asia orientale, alcune parti delle regioni Balcaniche, le isole del Pacifico, e la regione Amazzonica in Sud America. Complessivamente, quasi la metà della popolazione mondiale vive in aree altamente endemiche (**Figura 1**). La malattia indotta dal virus (il danno epatico è immuno-mediato) può decorrere asintomatica o dare luogo a segni e sintomi: ciò dipende in particolare dall'età in cui è acquisita l'infezione.

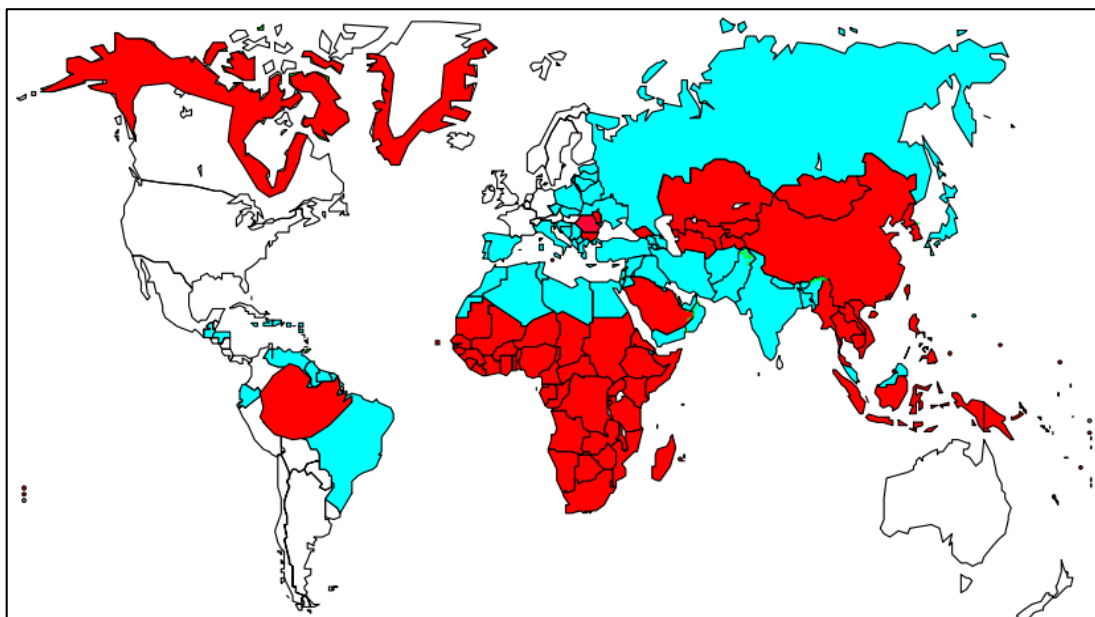


Figura 1. Distribuzione delle infezioni da HBV nel mondo. In rosso sono mostrati i Paesi ad alta endemia; in azzurro quelli a endemia intermedia; in bianco i Paesi a bassa endemia (26).

1.3 Trasmissione del virus HBV

Il virus dell'epatite B è trasmesso sia per via parenterale che sessuale. La principale modalità di mantenimento del virus in Estremo Oriente e in Africa è attraverso la trasmissione perinatale da madri HBsAg positive o in cui la malattia si manifesti nel terzo trimestre di gravidanza o nel puerperio. Sembra che la maggior parte delle infezioni avvenga al momento del parto. La probabilità che l'epatite B si trasmetta da madre a figlio è in relazione alla presenza dell'HBeAg: il 90% delle madri HBeAg positive trasmette l'infezione, mentre ciò si realizza solo nel 10-15% dei casi se la madre è anti-HBe positiva.

1.4 Storia naturale dell'infezione da HBV

I sintomi si manifestano in meno dell'1% dei casi al di sotto dell'anno d'età, tra il 5% e il 15% dei casi nei bambini tra 1 e 5 anni, e in una proporzione di soggetti compresa tra il 30% e il 50% sopra i 5 anni di età. Lo spettro clinico varia da una malattia subacuta, caratterizzata da sintomi aspecifici (e.g. anoressia, nausea, malessere generale), all'epatite con ittero franco, fino all'epatite fulminante. Manifestazioni extra-epatiche quali artralgia, artrite, rash maculare, trombocitopenia, poliarterite nodosa, glomerulonefrite o acrodermatite papulosa infantile, possono verificarsi precocemente nel corso della storia naturale della malattia e precedere la comparsa di ittero. Il rischio di cronicizzazione dipende dall'età del soggetto al momento dell'infezione: più del 90% delle infezioni acquisite in epoca perinatale o nel primo anno di vita cronicizzano; la percentuale delle

cronicizzazioni è tra il 25% e il 50% se l'infezione è acquisita in età compresa tra 1 e 4 anni, e scende al 5%-10% nei bambini più grandi e negli adulti. I pazienti immunodepressi o con una malattia cronica hanno un rischio maggiore di andare incontro a cronicizzazione. In mancanza di trattamento, fino al 25% delle infezioni croniche acquisite nell'infanzia condurrà a morte prematura in seguito all'insorgere di cirrosi o di un epatocarcinoma associati all'HBV. I fattori di rischio per l'insorgenza di queste complicanze includono la durata dell'infezione, il grado di lesione istopatologica causata dal processo infiammatorio, il grado di replicazione del virus, indicato dai livelli del DNA virale, la presenza di cirrosi e le eventuali infezioni concomitanti (da virus dell'epatite C o da virus dell'immunodeficienza acquisita).

I criteri diagnostici laboratoristici per l'infezione cronica da epatite B prevedono che il paziente con immunoglobuline M rivolte verso il core del virus (IgM anti-HBc) negative sia positivo per uno qualsiasi tra: antigene di superficie dell'epatite B, antigene e dell'epatite B, o DNA del virus dell'epatite B, o, in alternativa, che il paziente risulti positivo due volte, a distanza di 6 mesi, per il DNA dell'HBV o per l'HBsAg.

Un'infezione è risolta in caso di scomparsa di HBsAg, normalizzazione dei livelli delle transaminasi e sviluppo di anticorpi contro l'antigene s di superficie (anti-HBs).

La *clearance* annuale dell'HBsAg è pari all'1%-2% per i pazienti che hanno contratto l'infezione cronica in età adulta, mentre in caso di infezione in età precoce (infanzia) è inferiore all'1%.

In

Tabella 1 è indicata l'interpretazione dei risultati dei test di laboratorio per la diagnosi di epatite B.

Tabella 1. L'interpretazione dei marker sierologici per l'epatite B. Adattata da <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/PDFs/SerologicChartv8.pdf>

Test	Risultato del test	Interpretazione
HBsAg	-	Suscettibile
anti-HBc	-	
anti-HBs	-	
HBsAg	-	Guarigione dall'infezione
anti-HBc	+	
anti-HBs	+	
HBsAg	-	Soggetto immune perché precedentemente vaccinato
anti-HBc	-	
anti-HBs	+	

HBsAg	+	Infezione acuta
anti-HBc	+	
IgM anti-HBc	+	
anti-HBs	-	
HBsAg	+	Infezione cronica
anti-HBc	+	
IgM anti-HBc	-	
anti-HBs	-	
HBsAg	-	Interpretazione del test non chiara: 4 possibili interpretazioni:
anti-HBc	+	
anti-HBs	-	

- Infezione pregressa risolta (evenienza più comune)
- Falso positivo per anti-HBc (soggetto pertanto suscettibile)
- Infezione cronica di basso grado
- Infezione acuta in via di guarigione

La storia naturale dell'infezione cronica, dipendendo dalle interazioni tra la replicazione virale e la risposta immunitaria dell'ospite, è dinamica e complessa e progredisce in maniera non lineare attraverso diverse fasi, potendo variare in base alla presenza di determinate caratteristiche (sesso ed età del soggetto infetto, concomitanza di infezioni con altri virus dell'epatite o con il virus dell'immunodeficienza umana, consumo di alcol etc.). Classicamente si distinguono quattro fasi (Figura 2):

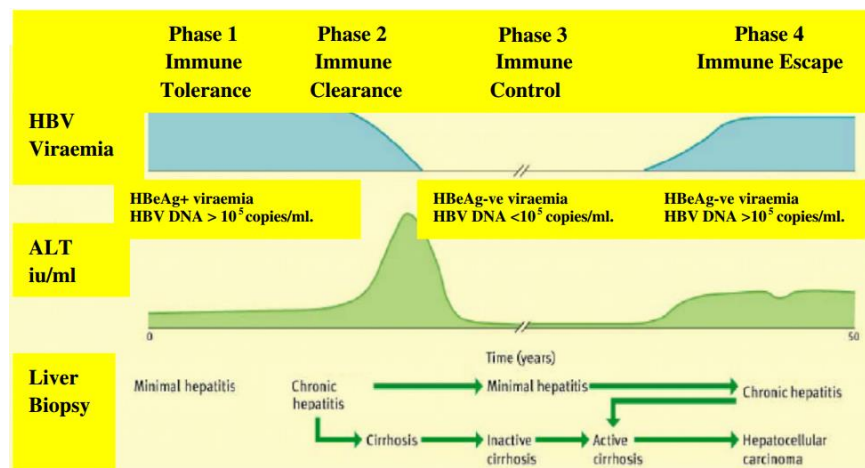


Figura 2. Le fasi della storia naturale dell'epatite B cronica (27).

I. Fase di immunotolleranza

Nella fase di immunotolleranza gli antigeni HBs e HBe e il genoma virale sono riscontrabili nel sangue in quantità elevate (DNA dell'HBV: $\geq 20,000$ IU/mL). Le transaminasi, al contrario, rimangono nella norma. Nei pazienti contagiati in epoca perinatale questa fase si protrae spesso per decenni,

prima che il sistema immunitario cerchi di eliminare gli epatociti infettati con la fase di immunoeliminazione. Se invece il contagio avviene in età adulta, la fase di immunotolleranza è più breve e il paziente entra molto prima nella fase di immunoeliminazione.

II. Fase di immunoeliminazione

Nella fase di immunoeliminazione le proteine virali e il genoma del virus sono ancora riscontrabili nel sangue, ma a questo punto anche i livelli delle transaminasi appaiono elevati. L'infezione virale cronica si associa infatti anche a un danno epatico, e si parla di "epatite cronica HBe positiva". Con gli anni, l'epatite cronica, che spesso ha un decorso a fasi alterne, può evolvere in cirrosi epatica.

III. Fase di portatore inattivo dell'antigene HBs

Nel giro di 5–10 anni, nel 50–70% dei soggetti si registra la sieroconversione spontanea dell'antigene, ovvero si nota la scomparsa dell'antigene HBe e la comparsa di anticorpi HBe. Contemporaneamente l'infiammazione del fegato regredisce in molti soggetti e si assiste alla normalizzazione delle transaminasi. In questa fase l'infezione da HBV non è attiva (fase di portatore inattivo dell'antigene HBs). In questa fase le transaminasi sono dunque nella norma, il DNA virale è presente solo in quantità ridotta e l'infiammazione epatica è minima. Nel sangue si può riscontrare la presenza dell'antigene HBs, ma non dell'antigene HBe. La prognosi per questi pazienti è generalmente buona, ma nel 20–30% dei casi può verificarsi una riattivazione (sviluppo di un'epatite cronica, fase IV). In rari casi, pari all'1–2% all'anno, può scomparire anche l'antigene HBs.

IV. Fase di riattivazione

In seguito alla selezione di virus modificati (mutazioni virali), una parte dei pazienti può andare incontro a un nuovo aggravamento dell'infiammazione epatica. Poiché questi virus modificati non possono più formare l'antigene HBe, si parla di epatite B cronica HBe negativa. Questa fase è caratterizzata da un aumento delle transaminasi, dalla presenza dell'antigene HBs e del DNA dell'HBV, nonché dall'infiammazione del fegato. L'età di questi pazienti è in media più alta rispetto a quella dei pazienti affetti da epatite B cronica HBe positiva. Inoltre, la riattivazione dell'infezione cronica in remissione è possibile in caso di compromissione del sistema immunitario. Anche questa forma di infiammazione cronica del fegato può evolvere nel corso degli anni in cirrosi epatica.

La cirrosi decorre solitamente asintomatica fino all'insorgere di complicazioni (ascite, varici esofagee, encefalopatia, ittero e insufficienza epatica), in uno stadio più avanzato della malattia. In circa un quinto dei pazienti affetti da cirrosi conseguente a epatite B, le complicazioni insorgono nell'arco di cinque anni e ogni anno circa il 2–3% dei pazienti cirrotici sviluppa un epatocarcinoma. In **Tabella 2** sono descritti gli aspetti principali che caratterizzano ciascuna fase.

Tabella 2. Fasi della storia naturale dell'epatite B cronica. Fonte: modificata da (28).

	Fase di immunotolleranza	Fase di immunoeliminazione	Fase di portatore inattivo dell'HBsAg	Fase di riattivazione
Sierologia	HBeAg + Anti-HBe -	HBeAg + Anti-HBe -	HBeAg - Anti-HBe +	HBeAg - Anti-HBe +
ALT (IU/ml)	Normali	Livelli elevati in modo persistente o intermittente	Normali	Livelli elevati in modo persistente o intermittente
Livelli di DNA virale (IU/mL)	Molto elevati ($> 2 \times 10^6 - 2 \times 10^7$)	Elevati	< 2000 IU/mL	> 2000 IU/mL
Istologia del fegato	Nomale o epatite di grado lieve	Necroinfiammazione di grado moderato o severo	Normale o infiammazione di grado lieve	Infiammazione di grado moderato/severo e fibrosi \pm cirrosi
Caratteristiche specifiche	Soggetti generalmente giovani ($< 20-30$ aa)	Termina con la sieroconversione dell'HBe e la comparsa di anticorpi anti-HBe	I livelli di HBsAg possono essere < 1000 IU/mL	Predominanza di HBV con mutazioni pre-core/core

1.5 Diagnosi e stadiazione

La valutazione del paziente HBsAg-positivo da' indicazioni circa il trattamento da effettuare ed è necessaria ai fini della gestione clinica della malattia. Si basa sui marker sierologici aggiuntivi dell'infezione (HBeAg), sulla misurazione dei livelli delle aminotransferasi per la determinazione dell'infiammazione del fegato, sulla quantificazione dei livelli di DNA virale e sulla stadiazione della fibrosi mediante biopsia epatica o test diagnostici non-invasivi quali la determinazione del rapporto aspartato-aminotransferasi/piastrine, l'elastografia epatica o il fibrotest.

Marker sierologici dell'infezione da HBV

L'infezione pregressa da HBV è caratterizzata dalla presenza di anticorpi (anti-HBs e anti-HBc). L'immunità acquisita a seguito di vaccinazione anti-HBV è caratterizzata invece dalla presenza dei soli anticorpi anti-HBs.

L'epatite B cronica è definita dalla persistenza di HBsAg per più di sei mesi. Recentemente è stato proposto di determinare i livelli dell'HBsAg per differenziare i carrier inattivi dai pazienti con infezione attiva (29).

È necessario inoltre monitorare continuamente nel tempo lo status dell'HBeAg: un risultato positivo in un paziente con epatite B cronica solitamente è indice di attiva replicazione virale e di alta infettività. Un miglioramento spontaneo delle condizioni cliniche può conseguire alla sieroconversione (ovvero lo sviluppo di anticorpi anti-HBe), con la riduzione della replicazione virale e la normalizzazione dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT). Quando ciò avviene la prognosi è migliore e il paziente non necessita del trattamento. L'HBeAg è inoltre utilizzato per monitorare il trattamento: si può considerare la sospensione del trattamento in pazienti HBeAg positivi che hanno fatto la sieroconversione e con livelli di DNA virale persistentemente non rilevabili (sebbene

ciò si verifichi raramente). Inoltre, in caso di mutazioni delle regioni pre-core dell'HBV, può accadere che la replicazione virale sia attiva, si sviluppino anticorpi anti-HBe, ma il paziente sia negativo per l'HBeAg.

Valutazione virologica dell'infezione da HBV

Le concentrazioni sieriche del DNA virale, quantificate mediante *real-time polymerase chain reaction* (PCR) correlano con la progressione della malattia e sono utilizzate per monitorare la risposta al trattamento (un innalzamento potrebbe indicare lo sviluppo di resistenze da parte del virus), per differenziare la malattia in fase attiva in pazienti HBeAg-negativi dalle infezioni croniche inattive e per decidere il trattamento e le modalità del successivo monitoraggio.

Stadiazione della malattia epatica

I livelli di aminotransferasi possono fluttuare nel tempo e le singole misurazioni di ALT e dell'aspartato aminotransferasi (AST) non danno indicazioni per la stadiazione. Solitamente le concentrazioni di ALT sono più elevate di quelle di AST, ma con la progressione della malattia il rapporto AST/ALT può invertirsi. I test di funzionalità epatica includono l'albumina sierica, la bilirubina, il conteggio delle piastrine e il tempo di protrombina. Un progressivo declino delle concentrazioni di albumina sierica, un aumento di livelli di bilirubina e il prolungamento del tempo di protrombina indicano il passaggio a cirrosi scompensata.

Altri esami includono l'ecografia epatica e il dosaggio dell'alfa-fetoproteina (AFP) per la diagnosi precoce di epatocarcinoma e l'esame endoscopico per il controllo delle varici nei soggetti cirrotici. La biopsia epatica rappresenta tuttora il *gold standard* per la valutazione del grado di flogosi e di fibrosi e per guidare il trattamento, anche se metodi non invasivi, quali la rilevazione dell'indicatore APRI (AST-to-Platelet Ratio Index), costituito dal rapporto fra la concentrazione di AST e la conta piastrinica, il FIB-4, un indicatore che combina conta piastrinica, ALT, AST, il FibroTest, in cui è utilizzato un punteggio che combina sei marcatori sierici - Alpha-2-macroglobulina, Aptoglobina, Apolipoproteina A1, gamma-glutamyl transpeptidasi, bilirubina totale e alanina transaminasi - con l'età e il sesso del paziente, e l'elastografia epatica sono stati validati per la stadiazione dell'epatite B cronica negli adulti.

1.6 Trattamento dell'epatite B cronica

Nel corso delle ultime tre decadi il trattamento dell'epatite B cronica è divenuto sempre più efficace, soprattutto a seguito dell'introduzione degli analoghi nucleosidici. Attualmente sono sette i farmaci antivirali approvati per il trattamento dell'epatite B cronica, con dimostrata efficacia nel ritardare la progressione verso la cirrosi, ridurre l'incidenza di epatocarcinoma e migliorare la sopravvivenza dei pazienti a lungo termine: interferone standard e pegilato (PEG-IFN), e gli analoghi

nucleosidici lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir, emtricitabina, che agiscono nei confronti della polimerasi virale. Malgrado la loro efficacia nell'inibire la replicazione virale, solo in rari casi si verifica la *clearance* di HBsAg a seguito del trattamento: pertanto, attualmente, il monitoraggio della malattia e il trattamento sono a lungo termine, potenzialmente a vita. In generale il trattamento è indicato per i pazienti con flogosi epatica di grado moderato e severo e/o fibrosi e con alta replicazione virale, per i quali la malattia è a maggior rischio di progressione verso la cirrosi e epatocarcinoma. I benefici del trattamento per i pazienti con flogosi o fibrosi di grado lieve sono invece dubbi (29).

CAPITOLO 2. L'EPATITE C

2.1 Il virus HCV

L'HCV, prima della sua scoperta denominato "virus dell'epatite non A non B", è un piccolo virus dal diametro di 55-65 nm, dotato di un pericapside a composizione prevalentemente lipidica e di un capsido icosaedrico contenente una molecola di RNA a filamento singolo con polarità positiva, di circa 9.600 nucleotidi. È la specie tipo del genere *Hepacivirus* all'interno della famiglia dei *Flaviviridae*. Ne sono stati identificati almeno sei genotipi (1-6), che differiscono tra loro per almeno il 30% della sequenza, e oltre 90 sottotipi (denominati a, b, c, etc). Con il termine "quasispecie" si definiscono invece le popolazioni virali isolate all'interno dello stesso genotipo o sottotipo e nello stesso ospite, le cui sequenze differiscono in modo insufficiente per poter definire un distinto genotipo. I sei genotipi sono distribuiti diversamente nel mondo. La diversità genotipica e delle quasispecie deriva dall'alto tasso di mutazione di questo virus. Il genotipo 1, responsabile di oltre il 60% delle infezioni da virus HCV, è quello più diffuso; in particolare, la variante 1a è diffusa soprattutto nel Nord America e in Europa, il genotipo 1b è ubiquitario. Il tipo 2 è il più diffuso in Estremo Oriente (Giappone, Taiwan), il tipo 3 nel Sud-Est Asiatico (in India e Indonesia in particolare), quello 4 in Nord Africa e in Medio Oriente, il genotipo 5 in Africa meridionale e il genotipo 6 nel Sud-Est Asiatico (30). Il genoma contiene un unico gene che codifica una poliproteina virale di circa 3.000 aminoacidi. Il processamento proteolitico della poliproteina da parte di 4 proteasi diverse, 2 virali e due cellulari, ha come risultato la generazione di 10 proteine mature, nell'ordine C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B. L'estremità 5' del genoma è costituita da una regione non tradotta, adiacente ai geni che codificano le proteine strutturali, quali la proteina core e le due glicoproteine di superficie E1 e E2/NS1.

Mentre sia la regione non tradotta che il gene della proteina core sono molto stabili anche tra i diversi genotipi, le glicoproteine di superficie sono codificate dalla regione ipervariabile, che, variando da isolato a isolato, permette al virus di sfuggire alla pressione immunologica dell'ospite, diretta alle proteine più accessibili. Sono stati isolati anticorpi neutralizzanti anti-HCV, ma la loro presenza è di breve durata e l'infezione non induce un'immunità duratura da isolati virali differenti, o anche dallo stesso isolato virale. All'estremità 3' ci sono i geni non strutturali (NS) che codificano per proteine fondamentali per la replicazione virale, quali la proteasi, l'elicasi e l'RNA polimerasi RNA-dipendente. L'HCV, non replicandosi attraverso un intermedio a DNA, non si integra nel genoma dell'ospite; rientra nel gruppo IV nella classificazione dei virus di Baltimore.

2.2 Epidemiologia

Secondo le stime più recenti oltre 185 milioni di persone sono positive per l'HCV; di queste 350,000 muoiono ogni anno (5). La prevalenza dell'infezione varia a seconda della zona del mondo considerata. Le aree più affette sono rappresentate dal Sud-Est Asiatico, dal Nord Africa e dal Medio-Oriente (**Tabella 3**).

Tabella 3. Sieroprevalenza delle infezioni da HCV a livello globale, suddivisa per Regione. Adattata da WHO, 2014 (5).

Area geografica	Prevalenza	Numero stimato di persone infette
Asia Pacifica	1,4	>2,4 milioni
Central Asia	3,8	>2,9 milioni
Asia Orientale	3,7	>50 milioni
Asia del Sud	3,4	>50 milioni
Sud-Est Asiatico	2,0	>11 milioni
Australasia	2,7	>0,6 milioni
Caraibi	2,1	>0,7 milioni
Europa Centrale	2,4	>2,9 milioni
Europa Orientale	2,9	>6,2 milioni
Europa Occidentale	2,4	>10 milioni
America Latina Regione delle Ande	2,0	>10 milioni
America Latina Centrale	1,6	>3,4 milioni
America Latina Meridionale	1,6	>0,9 milioni
America Latina Tropicale	1,2	>2,3 milioni
Nord Africa/Medio Oriente	3,6	>15 milioni
America Settentrionale	1,3	>4,4 milioni
Oceania	2,6	>0,2 milioni
Africa Sub-Sahariana Centrale	2,3	>1,9 milioni
Africa Sub-Sahariana Orientale	2,0	>6,1 milioni
Africa Sub-Sahariana Meridionale	2,1	>1,4 milioni
Africa Sub-Sahariana Occidentale	2,8	>8,4 milioni

In Figura 3 è mostrata la prevalenza dell'infezione da HCV in Europa.

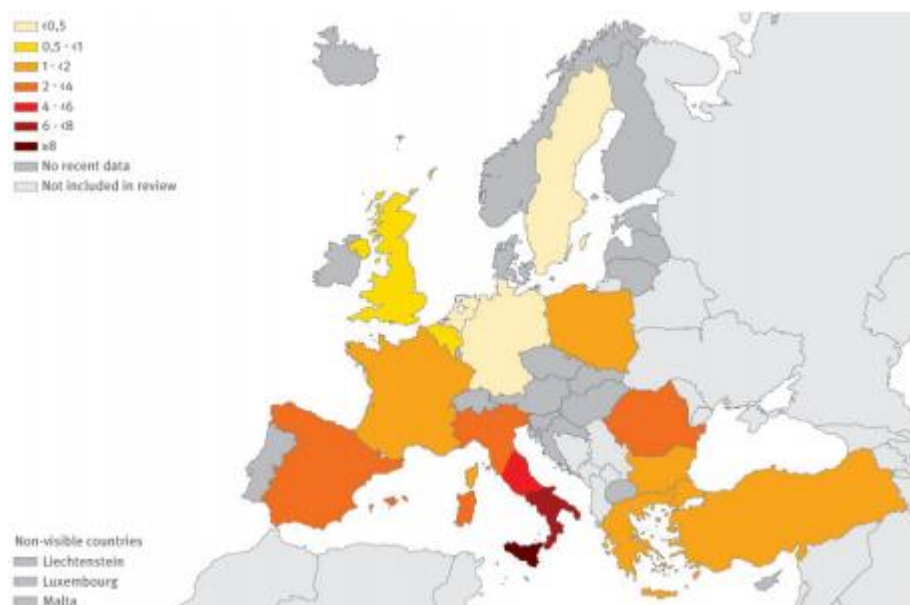


Figura 3. Distribuzione dell'infezione da HCV in Europa (31).

2.3 Trasmissione del virus HCV

Il virus dell'epatite C è trasmesso per esposizione a sangue e ad emoderivati. La trasmissione dell'infezione è strettamente correlata alle disuguaglianze nella salute: nei paesi a reddito medio-basso è comunemente associata a procedure invasive mediche a rischio per i bassi standard nelle procedure di sterilizzazione. Si calcola che degli 8-12 miliardi di iniezioni praticate ogni anno nel mondo, il 50% sia a rischio di trasmissione dell'infezione (32). Secondo i dati dell'ultimo rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sulla sicurezza degli emoderivati, 39 Paesi nel mondo non attuano di routine il controllo delle donazioni di sangue attraverso il test per la ricerca degli anticorpi anti-HCV (33). Un esempio di Paese altamente endemico è l'Egitto: in alcune zone la prevalenza dell'infezione arriva anche al 25%. La trasmissione dell'infezione in Egitto risale principalmente agli anni 1950-1980, quando furono condotte campagne di massa per il controllo della schistosomiasi in occasione della quale la terapia parenterale veniva somministrata con siringhe di vetro, spesso sterilizzate in modo improprio (34,35). Nei paesi ad alto reddito sono potenzialmente a rischio di aver contratto l'infezione le persone emotrasfuse o che abbiano ricevuto emoderivati o un trapianto di organo prima del 1992 (anno in cui fu introdotto lo screening degli emoderivati). Attualmente, la maggior parte delle infezioni da HCV nei paesi a medio e ad alto reddito si verifica tra le persone che utilizzano strumenti non sterili per l'assunzione di droghe per via iniettiva. Dei circa 16 milioni di persone in 148 paesi che fanno uso di questo tipo di droghe, 10 milioni, secondo le stime, avrebbero contratto l'infezione da HCV (36).

La trasmissione per via verticale si verifica nel 4-8% dei casi se la madre è infetta. La percentuale sale al 17-25% nel caso in cui la madre abbia una coinfezione con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) (5,37).

L'importanza relativa dei fattori di rischio per HCV varia sensibilmente, a seconda della regione geografica e della popolazione studiata.

Alcuni gruppi sono a più alto rischio di infezione da HCV: le stime di prevalenza di HCV in questi gruppi sono riportate in

Tabella 4.

Tabella 4. Gruppi a maggior rischio per infezione da HCV e relative stime di prevalenza (5).

Gruppo a rischio	Commento
Tossicodipendenti per via iniettiva	Hanno il rischio più elevato di infezione. La prevalenza dell'infezione da HCV in questo gruppo, a livello globale, è del 67%.
Persone emotrasfuse o sottoposte a procedure mediche invasive in aree a basso standard di sterilizzazione dello strumentario	Il rischio dipende dalla frequenza delle procedure e dal livello delle pratiche di controllo dell'infezione. In Egitto, ad esempio, è stato stimato che nel 2008 la prevalenza delle infezioni croniche da HCV confermate dal test basato sulla rilevazione dell'acido nucleico era pari al 9,8%.
Neonati da madre infetta per HCV	Il rischio di trasmissione è pari al 4-8% se madre HIV negativa, mentre è del 17-25% in caso di madre coinfecta con HIV.
Partner sessuali di persone con infezione da HCV	Rischio basso o nullo in coppie stabili non coinfecte con HIV (la trasmissibilità per via sessuale è poco efficiente). Il rischio è maggiore in caso di coinfezione con HIV.
Persone con infezione da HIV	Sono a maggior rischio di contrarre l'infezione da HCV in caso di pratiche sessuali a rischio.
Tossicodipendenti che assumono droghe per via intra-nasale	A maggior rischio di contrarre l'infezione da HCV.
Persone tatuate o sottoposte a piercing	Hanno una prevalenza maggiore rispetto alle persone non tatuate e non sottoposte a piercing (OR: 2,24, IC 95% 2,01-2,50).

2.4 Storia naturale dell'infezione da HCV

L'infezione acuta è generalmente silente e la *clearance* del virus avviene spontaneamente entro sei mesi nel 15-45% dei casi. Il restante 55-85% dei pazienti sviluppa un'infezione cronica e, in mancanza di trattamento, nell'arco di 20 anni, il 15-30% di questi va incontro a cirrosi epatica (5). Il rischio annuo di sviluppare un epatocarcinoma oscilla tra il 2% e il 4% nei pazienti cirrotici (**Figura 4**). La cirrosi compensata può progredire col tempo in cirrosi scompensata e associarsi ad ascite, varici gastriche ed esofagee, fino ad arrivare all'insufficienza epatica, renale o alla sepsi.

La progressione dell'infezione verso la cirrosi e l'epatocarcinoma è tuttavia influenzata da alcuni comportamenti a rischio. Il consumo di alcol influenza in senso peggiorativo l'evoluzione della

malattia. Grande importanza hanno inoltre la presenza di altre infezioni virali (da virus dell'epatite A, dell'epatite B o da HIV) e di fattori aggiuntivi di danno epatico.

La malattia non è confinata al fegato; le manifestazioni extra-epatiche includono la crioglobulinemia, la sindrome di Sjögren, la glomerulonefrite, le tiroiditi, l'insulino-resistenza, il diabete mellito di tipo 2 e i disordini della cute quali la porfiria cutanea tarda e il lichen planus. Le persone con HCV sono inoltre più spesso affette da decadimento della funzione cognitiva, astenia e depressione (38).

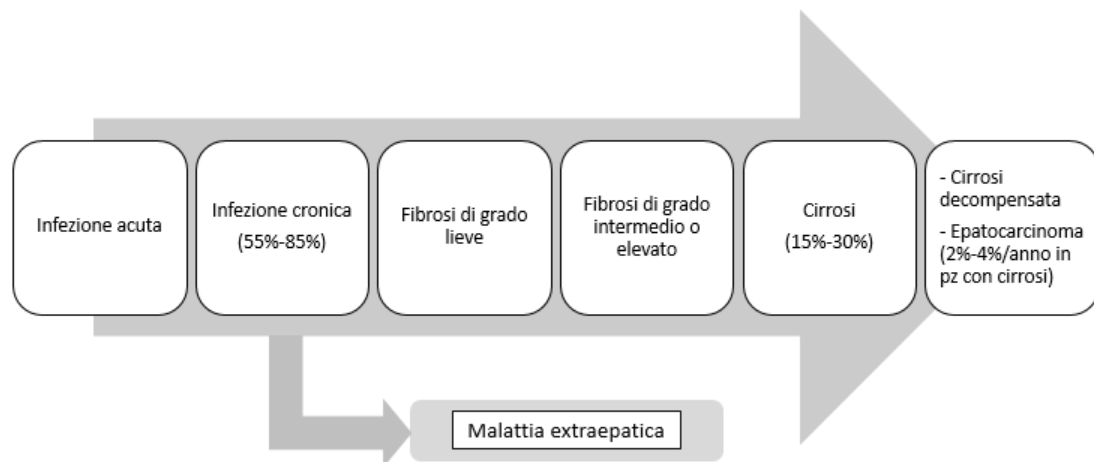


Figura 4. Storia naturale dell'infezione da HCV

I diversi genotipi sono associati a una diversa responsività della malattia alla terapia, nonché a un suo differente decorso e al grado di severità: i genotipi 2 e 3 sono generalmente più facili da trattare, mentre l'1 e il 4 sono i più resistenti; il genotipo 1b, in particolare, è legato a una forma di epatite dal decorso particolarmente aggressivo.

La stadiazione dell'infezione è importante dal momento che per i pazienti con malattia allo stadio più avanzato, considerati come gruppo prioritario per il trattamento al fine di prevenire la comparsa di cirrosi scompensata, è richiesto un più stretto monitoraggio delle condizioni cliniche.

2.5 Diagnosi e stadiazione

Una specifica diagnosi sierologica di epatite C viene posta dimostrando la presenza di anticorpi anti-HCV. Nei pazienti con infezione cronica, gli anti-HCV sono positivi in oltre il 95% dei casi. I test immunoenzimatici di prima generazione identificavano gli anticorpi contro C100-3, un polipeptide ricombinante derivato dalla regione NS4 del genoma, che in genere non compaiono prima di 1-3 mesi dopo l'inizio dell'epatite acuta. Il test di seconda generazione è più sensibile di circa il 20%, identifica anche proteine ricombinanti codificate dalla regione core nucleocapsidica, C22-3, e dalla regione NS3, C33c, con 30-90 giorni di anticipo rispetto ai primi test. L'indicatore più sensibile è la presenza dell'RNA dell'HCV, che è possibile rilevare attraverso l'amplificazione molecolare con la

PCR. L'RNA virale, che può essere individuato entro pochi giorni dalla infezione e molto prima della comparsa degli anticorpi anti-HCV, tende a persistere per tutta la durata dell'infezione, anche se in alcuni pazienti con un'infezione cronica può essere rilevato solamente in modo intermittente. La diagnosi si basa pertanto, dapprima, sulla ricerca degli anticorpi anti-HCV, quindi sulla ricerca dell'RNA virale e, in caso di positività, si procede alla determinazione del genotipo.

2.6 Trattamento dell'epatite C cronica

I diversi genotipi hanno una diversa patogenicità e una diversa sensibilità alla terapia. L'epatite C cronica è oggi diventata una malattia curabile. Il panorama del trattamento antivirale sta rapidamente cambiando. Fino al 2011, la terapia standard era rappresentata dalla combinazione di **interferone pegilato (PegINF)** e **ribavirina (RBV)**, solitamente somministrati per 48 settimane in pazienti con genotipo 1, 4, 5 e 6, e per 24 settimane nei genotipi 2 e 3 (5). Con questo regime terapeutico si raggiungono tassi di risposta virologica sostenuta (RVS) (si parla di RVS in caso di risultato negativo del test per la ricerca dell'RNA dell'HCV a distanza di 12 o 24 settimane dalla fine del trattamento) del 40%-50% delle infezioni causate dal genotipo 1 e fino all'80% nelle infezioni determinate dai genotipi 2,3, 5 e 6. I risultati per il genotipo 4 sono intermedi (39).

Negli ultimi anni sono stati introdotti nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (*direct-acting antiviral agents*, DAA), da assumere per via orale (il trattamento standard è somministrato per via iniettiva), più efficaci, e dotati di un migliore profilo di sicurezza e tollerabilità, anche in ragione della minore durata del trattamento (attorno alle 12 settimane).

Nel 2011 per il trattamento delle infezioni sostenute dal genotipo 1 sono stati autorizzati **telaprevir** e **boceprevir**, inibitori delle proteasi, da somministrare in combinazione con PegINF- α e ribavirina. Tre nuovi antivirali ad azione diretta sono quindi stati autorizzati nell'UE nel 2014: **sofosbuvir** (commercializzato in Italia come Sovaldi), autorizzato nel gennaio 2014, analogo nucleotidico inibitore pan-genotipico dell'RNA polimerasi NS5B RNA-dipendente dell'HCV; **simeprevir** (Olysio), autorizzato nel maggio 2014, inibitore specifico della serina proteasi NS3/4A, attivo contro i genotipi 1 e 4; **daclatasvir** (Daklinza), autorizzato ad agosto 2014, inibitore pan-genotipico della proteina multifunzionale non strutturale 5A (NS5A), inibisce sia la replicazione dell'RNA virale che l'assemblaggio dei virioni.

Ciascuno di questi tre farmaci può essere usato come componente di una triplice terapia in combinazione con PegINF- α e ribavirina, ottenendo un tasso di RVS compreso tra il 60% e il 100%, a seconda del DAA utilizzato, dal genotipo virale, della presenza di sostituzione amminoacidiche in grado di conferire resistenza al farmaco e, infine, dal grado di severità della malattia epatica. Le triplici terapie basate sull'utilizzo di uno di questi tre farmaci hanno un profilo di tollerabilità

migliore rispetto alla triplice terapia con boceprevir o telaprevir, tuttavia gli effetti collaterali non sono nulli, in quanto continuano ad essere utilizzati PegINF- α e ribavirina.

A novembre 2014 è stata approvata l'associazione **sofosbuvir/ledipasvir** (Harvoni), da utilizzare da sola o in associazione con ribavirina (ledipasvir è un inibitore della proteina non strutturale NS5A).

Nel 2015 sono stati autorizzati: **ombitasvir/paritaprevir/ritonavir** (Viekirax) e **dasabuvir** (Exviera).

Ombitasvir è un inibitore della proteina non strutturale NS5A, somministrato in associazione fissa con paritaprevir/ritonavir (**paritaprevir** è inibitore della serina proteasi NS3/4A, **ritonavir** è un inibitore delle proteasi precedentemente utilizzato nel trattamento delle infezioni da HIV).

Dasabuvir è un inibitore non-nucleosidico dell'RNA polimerasi RNA-dipendente dell'HCV somministrata in combinazione con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir nei pazienti con infezioni sostenute dal genotipo 1. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, in combinazione o meno con dasabuvir, può essere assunto da solo o insieme a ribavirina.

Il principale limite all'utilizzo dei DAA è rappresentato dai costi molto elevati che non permettono attualmente di trattare tutti coloro che ne avrebbero bisogno, ma solamente i pazienti con malattia epatica allo stadio più avanzato: l'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) raccomanda che abbiano accesso prioritario al trattamento i pazienti con cirrosi o con fibrosi avanzata (pazienti con score F3 e F4 secondo il sistema classificativo METAVIR), i pazienti coinfecti con HIV o con HBV, quelli trapiantati o in lista di attesa per il trapianto, i pazienti con significative manifestazioni extra-epatiche o con astenia debilitante, e i pazienti con comportamenti ad alto rischio di trasmissione del virus (39). Poiché il tipo e la durata del trattamento dipendono dal genotipo, prima di iniziare il trattamento è necessario effettuare la determinazione di quest'ultimo. In **Tabella 5** e in **Tabella 6** è riportata una sintesi dei regimi terapeutici raccomandati da EASL per i pazienti con epatite C cronica, rispettivamente, non cirrotici e con cirrosi compensata, pubblicate nel 2015. Per i pazienti con cirrosi scompensata non in lista di attesa per il trapianto di fegato, il regime terapeutico raccomandato prevede la combinazione di sofosbuvir e ribavirina per un periodo di 16-20 settimane nel caso del genotipo 2, o l'associazione fissa tra sofosbuvir e ledipasvir nel caso dei genotipi 1, 4, 5 e 6, o, in alternativa, la combinazione di sofosbuvir e daclatasvir (tutti i genotipi), con ribavirina per 12 settimane.

I pazienti con cirrosi scompensata con controindicazioni all'uso della ribavirina o con scarsa tolleranza alla ribavirina dovrebbero essere trattati con l'associazione fissa sofosbuvir-ledipasvir (genotipi 1, 4, 5 o 6), o con la combinazione sofosbuvir + daclatasvir (tutti i genotipi) per 24 settimane.

Tabella 5. Regimi terapeutici raccomandati dall'Associazione Europea per lo Studio del Fegato in pazienti con infezione cronica da HCV con o senza coinfezione con HIV, non cirrotici (39).

Genotipo	PegINF- α , RBV e sofosbuvir	PegINF- α , RBV e simeprevir	Sofosbuvir e RBV	Sofosbuvir e ledipasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Sofosbuvir e simeprevir	Sofosbuvir e daclatasvir
1a	12 s	12 s, quindi RBV 12s o 36 s	NO	8-12 s, senza RBV	12 s con RBV	NO	12 s senza RBV	12 s senza RBV
1b					12 s senza RBV			
2	12 s	NO	12 s	NO	NO	NO	NO	12 s senza RBV
3	12 s	NO	24 s	NO	NO	NO		12 s senza RBV
4	12 s	12 s, quindi PegINF- α e RBV 12 o 36 s	NO	12 s senza RBV	NO	12 s con RBV		12 s senza RBV
5 o 6	12 s	NO	NO	12 s senza RBV	NO	NO	NO	12 s senza RBV

RBV: ribavirina; S: settimane

Tabella 6. Regimi terapeutici raccomandati dall'Associazione Europea per lo Studio del Fegato in pazienti con infezione cronica da HCV con o senza coinfezione con HIV, con cirrosi compensata (39).

Genotipo	PegINF- α , RBV e sofosbuvir	PegINF- α , RBV e simeprevir	Sofosbuvir e RBV	Sofosbuvir e ledipasvir	Ombitasvir/ ritonavir + dasabuvir	paritaprevir/ ombitasvir/ ritonavir	Sofosbuvir e simeprevir	Sofosbuvir e daclatasvir
1a	12 s	12 s, quindi RBV 12s o 24 s	NO	12 s con RBV o 24 s senza RBV	24 s con RBV	NO	12 s con RBV o 24 s senza RBV	12 s con RBV o 24 s senza RBV
1b					12 s con RBV			
2	12 s	NO	16-20 s	NO	NO	NO	NO	12 s senza RBV
3	12 s	NO	NO	NO	NO	NO	NO	24 s con RBV
4	12 s	12 s o 24 s	NO	12 o 24 s con RBV	NO	24 s con RBV	12 s con RBV o 24 s senza RBV	12 s con RBV o 24 s senza RBV
5 o 6	12 s	NO	NO	12 s con RBV o 24 s senza o con RBV	NO	NO	NO	12 s senza RBV

RBV: ribavirina; S: settimane

CAPITOLO 3. IL CARICO DI MALATTIA NELLE POPOLAZIONI MIGRANTI

Il miglioramento della situazione socio-igienica e sanitaria (e.g. adozione di materiale sanitario, quali aghi e siringhe, monouso; introduzione dello screening dei donatori di sangue), l'introduzione e l'utilizzo su larga scala della vaccinazione anti-HBV e, in alcuni Paesi, di politiche di riduzione del danno basate sulla distribuzione di materiale sterile gratuito (siringhe, tamponi, acque) ai soggetti che fanno uso di droghe per via endovenosa (*needle exchange programmes*), hanno portato ad una drammatica riduzione della trasmissione dell'infezione in buona parte dell'Europa. Tuttavia, la presenza sempre più cospicua di migranti provenienti da Paesi ad endemia intermedia o elevata per HBV/HCV (in Germania, ad esempio, è stato stimato che oltre l'84% dei migranti proviene da queste aree (40)) fa sì che il carico di malattia da HBV/HCV sia tutt'altro che sotto controllo, anche se i dati epidemiologici disponibili circa la diffusione di queste infezioni nei migranti sono frammentari. Tradizionalmente un continente di emigranti, soltanto negli ultimi 50 anni l'Europa è divenuta un luogo di accoglienza di immigrati. Secondo i dati dell'Eurostat (41), all'inizio del 2014 nei 28 Paesi dell'UE circa 33,5 milioni di persone, ovvero il 6,7% del totale della popolazione, era originaria di uno Stato extra-UE. In termini assoluti, i cinque Paesi con il più alto numero di stranieri presenti sul proprio territorio sono la Germania (7 milioni), il Regno Unito (5 milioni), l'Italia (4,9 milioni), la Spagna (4,7 milioni) e la Francia (4,2 milioni), che insieme contano per il 76% dei cittadini stranieri presenti nell'Unione Europea. In termini relativi, la quota di popolazione straniera sul totale della popolazione residente è più elevata in Lussemburgo (45%), seguito da Cipro, Lettonia, Estonia, Austria, Irlanda, Belgio e Spagna con quote comprese tra il 20% e il 10%. Se si considerano esclusivamente gli stranieri extra-UE, gli Stati con la più alta prevalenza sulla popolazione totale sono la Lettonia (14,9%), l'Estonia (14,2%), l'Austria (6,3%), il Lussemburgo (6,3%), la Grecia (5,9%), la Spagna (5,8%), l'Italia (5,7%) e Cipro (5,6%).

In **Tabella 7** sono indicate le prime 5 nazionalità e i Paesi di nascita degli stranieri presenti nei sei Paesi in cui è stato condotto il presente studio, all'inizio del 2014.

Tabella 7. Prime cinque nazionalità e Paesi di nascita degli stranieri presenti nei Paesi oggetto dello studio all'1/1/2014. Fonte: Eurostat, 2015 (41).

Regno Unito					
Cittadinanza	migliaia	%	Paese di nascita	migliaia	%
Polonia	748.2	14,8	India	772.2	9,6
India	347.7	6,9	Polonia	699.4	8,7
Irlanda	336.8	6,7	Pakistan	524.0	6,5
Pakistan	196.6	3,9	Irlanda	384.3	4,8
Lituania	163.2	3,2	Germania	302.2	3,8

Altri	3.255.23	64,5	Altro	5.353.6	66,6
Germania					
Cittadinanza	migliaia	%	Paese di nascita	migliaia	%
Turchia	1.424.3	20,3		—	—
Polonia	559.4	8,0		—	—
Italia	506.5	7,2		—	—
Grecia	290.2	4,1		—	—
Romania	245.2	3,5		—	—
Altri	3.986.1	56,8		—	—
Paesi Bassi					
Cittadinanza	migliaia	%	Paese di nascita	migliaia	%
Polonia	85.8	11,7	Turchia	195.1	10,0
Turchia	80.1	10,9	Suriname	182.6	9,3
Germania	72.2	9,8	Marocco	168.4	8,6
Marocco	48.1	6,5	Indonesia	129.2	6,6
Regno Unito	42.3	5,8	Germania	120.5	6,2
Altri	406.8	55,3	Altro	1.157.5	59,3
Ungheria					
Cittadinanza	migliaia	%	Paese di nascita	migliaia	%
Romania	30.9	22,0	Romania	198.4	44,4
Germania	18.7	13,3	Serbia	37.6	8,4
Cina	12.7	9,1	Ucraina	33.3	7,5
Ucraina	8.3	5,9	Germania	29.2	6,5
Slovacchia	8.3	5,9	Slovacchia	21.3	4,8
Altri	61.4	43,8	Altri	127.2	28,5
Italia					
Cittadinanza	migliaia	%	Paese di nascita	migliaia	%
Romania	1.081.4	22,0	Romania	1.004.6	17,5
Albania	495.7	10,1	Albania	440.1	7,7
Marocco	454.8	9,2	Marocco	418.1	7,3
Cina	256.8	5,2	Ucraina	218.5	3,8
Ucraina	219.1	4,5	Germania	216.3	3,8
Altri	2.414.3	49,1	Altri	3.439.5	60,0
Spagna					
Cittadinanza	migliaia	%	Paese di nascita	migliaia	%
Romania	728.3	15,6	Marocco	712.5	12,0

Marocco	718.0	15,4	Romania	670.1	11,2
Regno Unito	310.1	6,6	Ecuador	429.4	7,2
Ecuador	214.0	4,6	Colombia	353.2	5,9
Italia	180.8	3,9	Regno Unito	314.4	5,3
Altri	2.525.9	54,0	Altri	3.478.7	58,4

I dati sono mostrati come numeri assoluti e come percentuale degli stranieri presenti nati in altro Stato.

Nel 2013, 3,4 milioni di persone sono migrate in uno dei Paesi dell'Unione Europea; di questi, 1,7 milioni proveniva da Paesi extra-UE e 1,4 milioni da Paesi extra-UE.

I Paesi con il più alto numero di immigrati nel 2013 sono stati la Germania (692.700), il Regno Unito (526.000), la Francia (332.600), l'Italia (307.500) e la Spagna (280.800).

L'immigrazione ha conseguenze importanti sugli aspetti fisici, mentali e sociali della salute, e comporta nuove sfide per i sistemi sanitari pubblici delle società riceventi. Di fatto, la maggior parte delle persone affette da epatite B cronica in Europa proviene da aree in cui l'epatite B è endemica. Nel 2014 è stato pubblicato dall'ECDC il Rapporto "Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA" (42), in cui sono riportati i risultati dei principali e più recenti studi circa la sorveglianza di malattie infettive considerate rilevanti per questo gruppo di popolazione (oltre a epatite B e C, anche sindrome da immunodeficienza acquisita, tubercolosi, gonorrea, sifilide, morbillo, rosolia, malaria e malattia di Chagas). Nel rapporto si rileva come nei Paesi a bassa endemia l'epatite B colpisca in maniera discriminatoria le popolazioni immigrate, anche grazie al fatto che in tutti i Paesi dell'Unione Europea le strategie vaccinali contro l'epatite B hanno ridotto al minimo la circolazione locale del virus.

La maggior parte degli studi pubblicati in letteratura circa il carico di malattia causato dalle infezioni da HBV o da HCV nei migranti si basa su studi condotti nei Paesi Bassi. Dai dati nazionali di sorveglianza relativi al periodo 2002-2005 si evinceva che il 77% delle infezioni croniche da HBV riguardava migranti provenienti da zone ad alta e intermedia endemia (43). Secondo recenti stime, più del 50% dei casi di epatite C cronica nei Paesi Bassi riguarderebbero i migranti e la prevalenza in questo gruppo di popolazione sarebbe pari al 2%, contro lo 0,2% nella popolazione generale (44). Studi di epidemiologia molecolare suggeriscono che nella maggior parte dei casi le infezioni sono acquisite alla nascita o nei primi anni dell'infanzia, prima della partenza dal Paese nativo (45,46).

Una recente metanalisi tesa a stimare la prevalenza delle infezioni croniche da HBV nei migranti ha messo in luce il fatto che le stime di prevalenza della malattia in questi gruppi di popolazione riflettono la prevalenza della stessa nei Paesi di origine. In particolare, i valori più elevati sono stati registrati negli individui provenienti dall'Asia dell'Est e dal Pacifico (11,3%, IC 95% 10,3-12,4) e dall'Africa sub-Sahariana (10,3%, IC 95% 9,1-11,8). Valori intermedi sono stati osservati nei migranti

provenienti dall'Europa dell'Est e dall'Asia centrale (5,8%, IC 95% 4,3-7,9) e dall'Asia Meridionale (4,6%, IC 95% 2,6-7,8), mentre quelli più bassi nei migranti provenienti dal Medio Oriente/Africa Settentrionale (2,0%, IC 95% 1,6-2,9) e dall'America Latina (1,7%, IC 95% 1,1-2,7) (46). La percentuale dei migranti con epatite B cronica sarebbe pari al 6,4% nel Regno Unito, al 5,9% in Germania, al 5,5% in Italia, al 5,3% nei Paesi Bassi e al 3,7% in Spagna. In termini assoluti, tenendo conto delle più recenti analisi dei dati censuari per ciascun Paese ospitante, sarebbero pertanto attorno ai 284.000 i migranti affetti da epatite B cronica in Germania, circa 201,500 in Italia, 193,500 nel Regno Unito, 128,500 in Spagna e 73,500 nei Paesi Bassi (46).

Gli autori del rapporto dell'ECDC sottolineano che i dati a disposizione circa le infezioni croniche da epatite C nei migranti sono particolarmente frammentari e auspicano un forte sforzo da parte della Sanità Pubblica perché la qualità dei dati di sorveglianza migliori in modo da poter attuare efficaci misure preventive.

CAPITOLO 4. MATERIALI E METODI

4.1 Ricerca della letteratura per l'identificazione di studi o revisioni di studi sulle pratiche di counselling e di invio alle cure specialistiche

Per avere informazioni circa le pratiche di counselling e di invio alle cure specialistiche nei sei Paesi dell'UE oggetto del Progetto, tra novembre 2011 e febbraio 2012 abbiamo effettuato una ricerca sistematica dei database MEDLINE, EMBASE e del database della Cochrane Collaboration. Siamo andati alla ricerca di articoli e revisioni sistematiche o narrative pubblicati tra il 1 gennaio 2000 e il 1 febbraio 2012 in Inglese, Italiano, Spagnolo, Tedesco, Ungherese o Olandese e abbiamo richiesto il supporto degli altri partner del Progetto per la traduzione del testo per le pubblicazioni in Tedesco, Ungherese o Olandese.

Per strutturare in modo corretto il quesito è stata utilizzata una versione modificata del PICOT *framework*, secondo un approccio mutuato dalla Cochrane Collaboration (47), utilizzando le seguenti quattro categorie:

- Popolazione: abbiamo incluso studi che riguardavano la popolazione generale, i migranti, compresi i migranti "irregolari", i tossicodipendenti, e i soggetti dediti alla prostituzione.
- Interventi: counselling o "referral".
- Patologia: epatite B e epatite C.
- Setting: i sei Paesi dell'UE facenti parte del Progetto.

Abbiamo dapprima condotto una ricerca preliminare, non strutturata, delle revisioni sistematiche e degli studi primari aventi per tema gli interventi di counselling per soggetti a rischio per/affetti da epatite virale cronica, e le modalità di invio dei pazienti dalle cure primarie alle cure specialistiche, allo scopo di garantirci una visione d'insieme dell'argomento e del grado di approfondimento di questi temi nelle diverse realtà. Poiché ci siamo resi conto che si tratta di argomenti scarsamente trattati in letteratura, abbiamo deciso di includere anche quegli studi in cui le attività di counselling e le modalità di invio dei pazienti dai servizi diagnostici alle cure specialistiche venivano solo brevemente accennate.

Sono stati esclusi gli studi focalizzati su altri tipi di epatite, o altre malattie (es. infezioni da HIV o tubercolosi). Sono stati inoltre esclusi gli studi di prevalenza o incidenza della malattia, gli studi di costo-efficacia sulle diverse metodiche di screening, quelli incentrati sulla storia naturale, sulle caratteristiche cliniche o sulle complicanze (cirrosi, epatocarcinoma etc.) dell'epatite virale cronica, gli studi focalizzati sul vaccino anti-HBV o sulle pratiche di immunizzazione. Sono inoltre stati esclusi anche gli studi che prendevano in considerazione solamente le pratiche di screening o focalizzati sul trattamento, oppure quelli in cui la popolazione era costituita dai seguenti sottogruppi: donatori di sangue, pazienti dializzati o con insufficienza renale cronica, operatori sanitari e viaggiatori. Sono

altresì stati scartati gli articoli sul counselling per patologie psichiatriche, e quelli sulle epatiti post-trasfusionali.

I database da noi interrogati e le relative strategie di ricerca utilizzate sono indicati in **Tabella 8** e in **Tabella 9**.

Tabella 8. Strategie di ricerca per l'estrazione di studi circa gli interventi di counselling e indicazione del numero di record reperiti per ciascuna strategia.

Medline		Studi primari o revisioni
1	("Hepatitis B" OR "Hepatitis C") AND (Counsel* OR Communication OR "Health education" OR "Health promotion" OR Complian* OR "Individual session*" OR "Group session*") AND ("united kingdom" OR "great britain" OR engl* OR scotland OR Wales OR Northern Ireland OR Spain OR Spanish OR Netherlands OR ital* OR hungar* OR german*)	1841
2	("Hepatitis B" OR "Hepatitis C") AND (Counsel* OR Communication OR "Health education" OR "Health promotion" OR Complian* OR "Individual session*" OR "Group session*") AND ("united kingdom" OR "great britain" OR engl* OR scotland OR Wales OR Northern Ireland OR Spain OR Spanish OR Netherlands OR ital* OR hungar* OR german*) AND (immigrant* OR migrant*)	52 (tutti reperiti già con la strategia 1)
3	("Hepatitis B" OR "Hepatitis C") AND (Counsel* OR Communication OR "Health education" OR "Health promotion" OR Complian* OR "Individual session*" OR "Group session*") AND ("united kingdom" OR "great britain" OR engl* OR scotland OR Wales OR Northern Ireland OR Spain OR Spanish OR Netherlands OR ital* OR hungar* OR german*) AND (refugee* OR "irregular immigrants" OR "irregular migrants" OR "undocumented migrants" OR "undocumented immigrants" OR "illegal migrants" OR "illegal immigrants")	6 (tutti reperiti già con la strategia 1)
Embase		
4	(Hepatitis B OR Hepatitis C) AND (Counsel* OR Communication OR Health education OR Health promotion OR Complian* OR Individual session* OR Group session*) AND (united kingdom OR great britain OR engl* OR scotland OR Wales OR Northern Ireland OR Spain OR Spanish OR Netherlands OR ital* OR hungar* OR german*)	0
Cochrane Central Register Of Controlled Trials (in title, abstract or keywords)		
5	(Hepatitis B OR Hepatitis C) AND (Counsel* OR Communication OR Health education OR Health promotion OR Complian* OR Individual session* OR Group session*) AND (united kingdom OR great britain OR engl* OR scotland OR Wales OR Northern Ireland OR Spain OR Spanish OR Netherlands OR ital* OR hungar* OR german*)	14

Tabella 9. Strategie di ricerca per l'estrazione di studi circa le pratiche di referral.

Medline		Studi primari o revisioni
1	("Hepatitis B" OR "Hepatitis C") AND (Referral OR Consultation* OR Specialist*) AND ("United Kingdom" OR "Great Britain" OR Engl* OR scotland OR Wales OR Northern Ireland OR Spain OR Spanish OR Netherlands OR ital* OR Hungary* OR German*)	852
2	("Hepatitis B" OR "Hepatitis C") AND (Referral OR Consultation* OR Specialist*) AND ("United Kingdom" OR "Great Britain" OR Engl* OR scotland OR Wales OR Northern Ireland OR Spain OR Spanish OR Netherlands OR ital* OR Hungary* OR German*) AND (immigrant* OR migrant*)	20 (tutti reperiti già con la strategia 1)
3	"Hepatitis B" OR "Hepatitis C") AND (Referral OR Consultation* OR Specialist*) AND ("United Kingdom" OR "Great Britain" OR Engl* OR scotland OR Wales OR Northern Ireland OR Spain OR Spanish OR Netherlands OR ital* OR Hungary* OR German*) AND (refugee* OR "irregular immigrants" OR "irregular migrants" OR "undocumented migrants" OR "undocumented immigrants" OR "illegal migrants" OR "illegal immigrants")	3 (tutti reperiti già con la strategia 1)
Embase		
4	(Hepatitis B OR Hepatitis C) AND (Referral OR Consultation* OR Specialist*) AND (united kingdom OR great britain OR engl* OR scotland OR Wales OR Northern Ireland OR Spain OR Spanish OR Netherlands OR ital* OR hungary* OR german*)	137 (tutti reperiti già con la strategia 1)
Cochrane Central Register Of Controlled Trials		
5	(Hepatitis B OR Hepatitis C) AND (Referral OR Consultation* OR Specialist*) AND (united kingdom OR great britain OR engl* OR scotland OR Wales OR Northern Ireland OR Spain OR Spanish OR Netherlands OR ital* OR hungary* OR german*)	3 (tutti reperiti già con la strategia 1)

Inizialmente sono stati rimossi tutti gli studi reperiti contemporaneamente da più di un database, quindi la selezione degli studi è avvenuta in tre step successivi da parte di due revisori che hanno lavorato in maniera indipendente, procedendo dapprima alla lettura del titolo, quindi dell'*abstract* di quelli ritenuti rilevanti dopo lettura del titolo e infine del *full-text* degli studi selezionati dopo la lettura dell'*abstract*.

4.2 Ricerca delle linee guida nazionali e internazionali circa lo screening e la gestione clinica delle epatiti virali croniche

Per la ricerca sistematica delle linee guida nazionali e Europee sullo screening e la gestione delle epatiti B e C, effettuata in collaborazione con le altre unità operative del WP4, è stata utilizzata la seguente strategia: (1) Popolazione: "general population" OR migrants OR "sex workers" OR "intravenous drug users" OR IDUs; (2) Patologia: "hepatitis B" OR "hepatitis C"; (3) Intervento: screening OR counselling OR referral OR treatment OR therapies OR "clinical management"; (4) Setting: Germany OR Hungary OR Italy OR Spain OR the Netherlands OR the UK OR Europe. Per la creazione della sintassi finale, le quattro categorie sono state combinate con il connettore "AND" I database e i siti web consultati sono stati i seguenti: MEDLINE, EMBASE, la Cochrane Library, il

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), il Sistema Nazionale Linee Guida, l'European Association for the Study of the Liver (EASL), l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), il Robert-Koch-Institute, il sito dell'World Health Organization (WHO), la World Hepatitis Alliance, l'European Liver Patients Association e l'Associazione Italiana dei Pazienti con epatite e malattie del fegato (EPAC Onlus). La ricerca, condotta tra novembre 2011 e febbraio 2012, ha incluso linee guida in Inglese, Spagnolo, Italiano, Olandese, Ungherese o Tedesco, pubblicate nel periodo compreso tra gennaio 2000 e marzo 2012. Tutti i documenti reperiti sono stati esaminati indipendentemente da due revisori per valutarne la potenziale eleggibilità. Nei casi in cui il titolo o l'abstract non ne consentissero la valutazione, si è proceduto alla lettura del testo integrale. I risultati delle due selezioni indipendenti sono stati poi confrontati ed eventuali disaccordi sono stati risolti attraverso discussione.

In una seconda fase del Progetto ci siamo avvalsi del contributo degli esperti per la comprensione delle pratiche in uso nella gestione del paziente con epatite virale cronica, attraverso l'utilizzo di un questionario online predisposto *ad hoc*.

4.3 Questionario Online

Lo sviluppo del questionario

Anche al fine di non duplicare il lavoro già prodotto in passato, ci siamo basati sugli unici due studi condotti su larga scala a livello internazionale e che hanno coinvolto anche i Paesi presi in considerazione nel Progetto HEPscreen. Dai due studi in questione, pubblicati, rispettivamente, a cura della World Hepatitis Alliance (*Viral Hepatitis: Global Policy*) (48) e dall'ECDC (*Hepatitis B and C surveillance and prevention in Europe*)(49) abbiamo ripreso il *format*, ricalcato la metodologia e reperito le informazioni circa gli *stakeholder*, potenziali partecipanti alla nostra indagine.

L'obiettivo dello studio dell'ECDC era quello di raccogliere informazioni dettagliate sui sistemi di sorveglianza per l'epatite B e per l'epatite C e sui programmi di prevenzione degli Stati dell'Unione Europea e dello Spazio Economico Europeo/Associazione Europea di Libero Scambio. Nell'ambito dello studio era stato sviluppato un questionario indirizzato ai punti di contatto nazionali designati per la sorveglianza dall'ECDC. Il focus era sul tipo, entità e completezza dei sistemi di sorveglianza nazionali nei confronti delle infezioni causate dai virus HBV e HCV. Il questionario comprendeva una domanda generica sullo screening: agli intervistati veniva richiesto di indicare l'esistenza di programmi nazionali di screening (selezionando "Sì" o "No") per HBV/HCV per specifici gruppi di popolazione.

L'obiettivo dello studio della *World Hepatitis Alliance* era reperire informazioni sulle politiche e i programmi sanitari per la prevenzione e il controllo delle epatiti B e C nei Paesi Membri della

Organizzazione Mondiale della Sanità, in particolare sui programmi di educazione e sensibilizzazione, e i programmi di screening, di sorveglianza, di monitoraggio e valutazione promossi a livello nazionale. Anche in questo caso i dati erano stati raccolti attraverso un questionario rivolto alle figure di riferimento per la sorveglianza delle epatiti virali, identificate presso i Ministeri della Salute dei Paesi membri.

Lo scopo del lavoro del Work Package 4 è stato quello di investigare le pratiche ai diversi livelli del percorso diagnostico-terapeutico del paziente, identificare eventuali linee guida non reperite tramite la ricerca della letteratura, ed evidenziare eventuali punti critici del percorso diagnostico-terapeutico che fanno sì che i pazienti non raggiungano le cure specialistiche. Sono stati sviluppati sei diversi questionari: i) un questionario rivolto agli esperti di sanità pubblica, ai decisori di politiche sanitarie a livello nazionale e ai presidenti delle associazioni dei pazienti (OSP); ii) uno rivolto ai centri di medicina prenatale (MPN), precisamente alle associazioni nazionali dei ginecologi e a quelle delle ostetriche; iii) un questionario rivolto ai medici di medicina generale (MMG); iv) un questionario rivolto ai professionisti che si occupano dell'assistenza alle persone straniere richiedenti asilo politico (RAP); v) un questionario rivolto ai professionisti che lavorano nei centri per la cura delle malattie sessualmente trasmesse (MST); infine, vi) un questionario per gli specialisti (SP) gastroenterologi/epatologi e infettivologi, identificati attraverso i network internazionali e nazionali di epatologia, figure chiave dei centri specialistici di eccellenza nella cura dell'epatite virale e delle associazioni professionali di gastroenterologia/epatologia. Eccezion fatta per il primo questionario, volto a esplorare l'organizzazione generale dei servizi assistenziali dedicati ai pazienti con epatite virale cronica, in tutti gli altri questionari le domande sono state poste avendo in mente il diverso coinvolgimento degli attori protagonisti del percorso diagnostico-terapeutico del paziente. Alcune domande erano comuni a tutti i questionari. Altre, in cui sono stati presi in considerazione gruppi specifici di popolazione (es. donne in gravidanza) o servizi sanitari specifici (cure primarie o specialistiche) sono state incluse solo in una parte di essi.

Struttura e contenuto

La prima sezione sul profilo dei partecipanti, con richiesta di informazioni circa il tipo di organizzazione, il titolo e la specializzazione posseduti, il coinvolgimento in attività cliniche, la frequenza di contatto con pazienti con epatite virale cronica B o C, è la stessa per tutti e sei i questionari.

A questa segue la parte dedicata al test di screening, ai temi trattati al momento del counselling pre-test e alla vaccinazione dei soggetti risultati negativi al test.

La sezione successiva è dedicata al counselling post-test, con richiesta di informazioni circa i servizi coinvolti e il contenuto delle sessioni di counselling.

Sono quindi state incluse domande circa la ricerca dei contatti dei pazienti con epatite B o C cronica e lo screening per le infezioni determinate da altri virus dell'epatite. Per i servizi coinvolti nelle attività di screening, l'ultima parte è dedicata alle modalità di invio alle cure specialistiche. Nel questionario dedicato agli specialisti, al contrario, nella prima parte è richiesto di indicare con quale frequenza i pazienti sono inviati all'attenzione dello specialista dai vari servizi diagnostici. Temi quali il counselling post-test e la ricerca dei contatti sono stati inclusi anche in quest'ultimo questionario, in cui tuttavia, la maggior parte delle domande ha lo scopo di indagare sull'esistenza di eventuali restrizioni al trattamento per gruppi specifici di pazienti e sulla gestione clinica del paziente.

Barriere

Agli intervistati è stato inoltre richiesto di indicare in che misura concordano con alcune affermazioni quali spiegazioni del fatto che i) molti soggetti provenienti da zone endemiche per epatite B o C non si sottopongono ai test di screening; ii) i servizi delle cure primarie non sottopongono allo screening la maggior parte dei migranti a rischio al momento del primo contatto con il servizio sanitario nazionale; iii) molti pazienti con epatite B o C cronica non raggiungono le cure specialistiche per essere sottoposti ad ulteriori indagini e al trattamento.

Fase pilota e traduzione

Durante la fase pilota, ciascuna unità operativa del WP4 ha testato preventivamente due questionari. La nostra unità di ricerca ha somministrato a un medico referente della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie il questionario dedicato ai MMG, e a uno dei medici fondatori dell'Osservatorio Italiano sulla Salute Globale quello indirizzato agli operatori che si occupano della cura dei richiedenti asilo politico. Il metodo utilizzato si è basato sulle tecniche di intervista cognitiva: i soggetti sono stati invitati a "riflettere ad alta voce" circa ogni dettaglio della domanda e tutte le possibili opzioni di risposta. Questo metodo ha permesso a noi intervistatori di valutare quanto il soggetto avesse interpretato e compreso ogni aspetto del questionario, e ci ha consentito di identificare le domande e i termini ambigui. I commenti fatti dagli esperti intervistati sono stati discussi all'interno del WP4 fino al raggiungimento di un consenso circa le modifiche da attuare: il questionario è stato pertanto oggetto in questa fase di numerose modifiche minori, ed è stato ridotto il numero delle domande.

In una fase successiva abbiamo contattato una agenzia italiana di traduzioni professionali per creare, per ciascun questionario, una versione in ciascuna delle lingue parlate nei Paesi presi in considerazione nel Progetto HEPscreen. Al fine di contenere i costi di traduzione, all'agenzia non è stato richiesto di tradurre i sei questionari, bensì due documenti predisposti *ad hoc*: l'uno contenente la lista totale delle domande presenti nei sei questionari, l'altro con le possibili opzioni di risposta. Abbiamo personalmente ricontrollato o fatto ricontrollare ogni traduzione a membri

del Progetto HEPscreen madrelingua, al fine di garantire la piena comprensibilità, adeguatezza e accuratezza del linguaggio utilizzato. Abbiamo quindi assemblato i questionari e li abbiamo caricati sul sito LimeSurvey, un software open-source che permette di implementare in modo semplice ed efficace indagini o sondaggi in rete. La nostra unità di ricerca si è occupata di caricare i questionari in Italiano e in Spagnolo.

Identificazione degli esperti

Non era fattibile né utile per gli scopi preposti selezionare un campione di esperti rappresentativo di tutti i gruppi di professionisti in ciascuno dei sei Paesi. Ci è sembrato opportuno invece raggiungere un panel di esperti composto da professionisti in grado di rappresentare il punto di vista del proprio gruppo professionale nel rispettivo Paese. A questo scopo sono state consultate le liste degli iscritti alle Associazioni EASL, ELPA, alla World Hepatitis Alliance, e sono stati contattati gli operatori di riferimento a livello nazionale designati dall'ECDC per la sorveglianza delle epatiti e i rappresentanti o i membri delle varie società scientifiche e di sanità pubblica europee e nazionali. Abbiamo utilizzato una metodologia a cascata per il reclutamento dei partecipanti, richiedendo l'assistenza di coloro che erano iscritti a più associazioni/società scientifiche per l'identificazione di ulteriori destinatari. Per il questionario indirizzato ai medici di medicina generale e quello rivolto ai ginecologi ed alle ostetriche, abbiamo preferito contattare un numero più elevato di esperti, questo perché, vista la natura del loro lavoro, era atteso un tasso di risposta inferiore da parte di queste figure professionali. Gli esperti hanno quindi aderito all'indagine e risposto alle domande su base volontaria. Complessivamente, i professionisti contattati sono stati 1181.

Il contesto organizzativo

Ci siamo basati sui report "Health Systems in Transition" elaborati dall'European Observatory for Health Systems and Policy per una comprensione del contesto organizzativo dei sistemi sanitari dei diversi Paesi. I suddetti report ci sono stati utili anche per individuare esperti da contattare in Ungheria e in Spagna, dal momento che questi Paesi non erano rappresentati nel WP4. In essi sono infatti contenute informazioni rilevanti circa il contesto organizzativo e finanziario del sistema sanitario, e gli istituti, le associazioni professionali, le strutture e i servizi chiave.

La convalida da parte degli esperti nazionali

Data la mancanza di una conoscenza dettagliata circa l'organizzazione del sistema sanitario di Spagna e Ungheria all'interno del gruppo del WP4, abbiamo fatto richiesta ai membri Spagnoli e Ungheresi presenti negli altri Work Package di convalidare la lista per il rispettivo Paese.

Lancio del questionario sul web

L'invito a partecipare all'indagine, predisposto dapprima in Inglese, e quindi tradotto anche in Italiano, Spagnolo, Ungherese, Tedesco e Olandese, è stato inviato via email nel luglio 2012. In caso

di mancata risposta, è stato inviato un messaggio di promemoria nel mese di agosto 2012 e, se necessario, un ulteriore messaggio di promemoria è stato inviato a settembre 2012. Poiché nel mese di settembre 2012, alla data di scadenza per l'invio delle risposte, il tasso di risposta ai questionari dedicati ai professionisti dei centri di medicina prenatale e agli operatori sanitari dei centri per la cura delle MST era molto basso sia in Ungheria che in Spagna, abbiamo contattato i partner del Progetto HEPscreen in questi due Paesi, affinché identificassero a loro volta altri esperti potenzialmente interessati a rispondere al questionario. Ciò ha determinato un incremento del tasso di risposta, ma, a causa del metodo di reclutamento "a cascata" utilizzato dai team locali, non è stato possibile conoscere il numero di nuovi inviti inviati in Ungheria e Spagna in questo periodo di ulteriore reclutamento di esperti.

Raccolta e analisi dei dati

Per creare le versioni online dei sei questionari è stato utilizzato LimeSurvey. Per permettere ai partecipanti di muoversi liberamente nel questionario, nessuna delle domande è stata posta come obbligatoria. Dopo la data di chiusura dell'indagine i dati sono stati esportati da LimeSurvey al software di analisi statistica IBM SPSS 19.0.2. Dapprima è stato necessario "ripulire" il database dai duplicati, quindi anonimizzare il dataset e finalmente codificare le informazioni come variabili categoriche. L'analisi descrittiva dei dati è stata eseguita utilizzando IBM SPSS 19.0.2 e ricorrendo a Microsoft Excel in caso di risposte aperte.

I sei questionari completi, in lingua inglese, sono disponibili nel report delle attività del WP4, da pag. 280 a pag. 350, al link http://hepscreen.eu/wp-content/uploads/2014/12/HEPscreen_WP4-Final-Report_Oct-2014.pdf. A titolo di esempio, nell'**Allegato 1** di questa tesi riportiamo il questionario dedicato ai medici di medicina generale.

Qui di seguito sono specificate le domande prese in considerazione ed analizzate per la realizzazione del presente studio.

4.4 Esistenza e consapevolezza circa linee guida e programmi di formazione

Al fine di identificare le linee guida note agli esperti, di valutare quanti operatori sanitari sono a conoscenza delle linee guida identificate dal WP4 tramite la ricerca della letteratura, e di reperire eventuali ulteriori documenti non individuati nei database scientifici, in ognuno dei sei questionari abbiamo chiesto se esistono linee guida nazionali, sia generali, che specificamente indirizzate ai rispettivi gruppi professionali, e di specificare, in caso di risposta positiva, ove possibile, il titolo e l'editore. Inoltre, agli operatori di sanità pubblica, abbiamo chiesto di indicare eventuali linee guida sulla gestione dei migranti provenienti da aree endemiche per HBV o HCV. In tutti i questionari, ad eccezione di quello destinato agli operatori di Sanità Pubblica, è stato inoltre richiesto di indicare

l'eventuale disponibilità di programmi di formazione professionale per l'epatite B e C per gli operatori sanitari appartenenti al proprio gruppo professionale. L'identificazione delle linee guida generali sulle epatiti virali croniche è stata inoltre analizzata in riferimento all'opinione degli esperti circa l'esistenza di programmi di formazione professionale. Infine, utilizzando una scala Likert a 5 passi, da "fortemente d'accordo" a "fortemente in disaccordo", con il valore centrale neutro, è stato chiesto se i partecipanti condividessero le seguenti affermazioni come spiegazioni del fatto che una proporzione significativa dei pazienti con epatite B o C cronica non raggiunge le cure specialistiche: i) La disponibilità di linee guida circa le modalità di invio del paziente al medico specialista, le attività di counselling e la gestione del paziente è scarsa; ii) Nonostante l'esistenza di programmi di formazione e aggiornamento professionale per gli operatori sanitari, la partecipazione agli stessi da parte dei professionisti è generalmente bassa.

4.5 Il ruolo del medico di medicina generale nello screening e nella gestione clinica dei soggetti a rischio o affetti da epatite virale cronica

Il ruolo del medico di medicina generale nello screening dei pazienti a rischio e nella gestione dei pazienti con epatite B o C cronica è stato indagato analizzando le risposte date al questionario dedicato ai MMG e a quello dedicato agli specialisti gastroenterologi, epatologi ed infettivologi.

Nel questionario indirizzato ai MMG, abbiamo richiesto di comunicare tramite una scala Likert con quattro opzioni di risposta ("molto comunemente"; "in modo variabile o non routinariamente"; "raramente o mai"; "non so") la frequenza con cui i seguenti gruppi a rischio sono sottoposti allo screening per l'epatite B o C da parte dei MMG nei sei Paesi: migranti provenienti da aree ad alta o intermedia endemia, tossicodipendenti, soggetti dediti alla prostituzione, omosessuali maschi, pazienti HIV-positivi, pazienti con alterazioni della funzionalità epatica, e i contatti familiari o sessuali dei pazienti con epatite B o C cronica.

Sia nel questionario dedicato ai MMG che in quello indirizzato agli specialisti, abbiamo indagato il grado di coinvolgimento del MMG nella gestione clinica del paziente. In particolare, abbiamo chiesto se il MMG è coinvolto nel monitoraggio dell'ALT, della carica virale, e delle reazioni avverse ai farmaci. Inoltre è stato valutato se la gestione clinica della malattia è nuovamente demandata al medico di famiglia nel caso in cui il paziente i) sia giudicato ineleggibile al trattamento; ii) sia sottoposto alla terapia; iii) presenti, in conseguenza della terapia, una risposta virologica sostenuta; iv) sia non-responder alla terapia. Le risposte dei MMG e degli specialisti sono quindi state messe a confronto.

4.6 L'invio dei pazienti dalle cure primarie alle cure specialistiche

Un secondo obiettivo di questo lavoro è stato quello di raccogliere informazioni circa il percorso assistenziale dei pazienti con epatite B o C dal momento della diagnosi. Per indagare circa l'utilizzo degli indicatori clinici di riferimento per l'invio dei pazienti alle cure specialistiche, nei questionari dedicati ai medici di medicina generale, agli operatori sanitari dei centri di medicina prenatale, e a quelli degli ambulatori MST, è stato chiesto di specificare, utilizzando una scala Likert con tre opzioni di risposta ("Sì – tutti i pazienti con infezione cronica"; "Una selezione basata su indicatori clinici"; "Non so") quali pazienti positivi per HBV/HCV vengono indirizzati allo specialista. In caso di utilizzo di indicatori clinici, agli intervistati è stato richiesto di precisare l'indicatore, scegliendo tra "carica virale", antigene e dell'HBV ("HbeAg"), alanina aminotransferasi ("ALT"), o "altro". Nei questionari MPN e MST è stato richiesto di precisare se l'invio allo specialista avviene in modo diretto o passando per il MMG o da altri servizi. Le risposte fornite da MMG, e dagli operatori dei centri MPN e degli ambulatori MST sono state confrontate con quelle dei medici specialisti: nel questionario indirizzato a questi ultimi abbiamo richiesto di indicare su una scala Likert con quattro possibili risposte ("molto comunemente"; "in modo variabile o non routinariamente"; "mai"; "non so") con che frequenza i pazienti sono inviati dai professionisti più probabilmente coinvolti nello screening per l'epatite virale: MMG, servizi pubblici per le tossicodipendenze, centri medicina prenatale, centri MST e centri delle cure primarie.

Counselling post-test

Al fine di valutare il ruolo dei vari servizi nel counselling dei pazienti con neo-diagnosi, abbiamo richiesto, utilizzando una scala Likert a quattro punti nel questionario MMG ("sì"; "spesso"; "talvolta"; "no"; "non so") e una scala a tre punti nei questionari MST e MPN ("sì"; "no"; "non so"), se i rispettivi servizi sono coinvolti nel counselling post-test in caso di risultato del test positivo. Nei questionari indirizzati ai MMG e agli operatori dei centri di medicina prenatale abbiamo richiesto, utilizzando una scala Likert con quattro opzioni di risposta ("sì"; "talvolta"; "no"; "non so"), se i pazienti con diagnosi recente di epatite virale cronica sono inviati ad altri servizi per l'erogazione del counselling post-test. In caso di risposta affermativa ("sì" o "talvolta"), i partecipanti dovevano specificare i servizi o i centri coinvolti, potendo scegliere tra varie opzioni di risposta, con possibilità di risposta multipla (il totale, per ciascun Paese, poteva ammontare a >100%).

La ricerca attiva dei contatti

In tutti i questionari abbiamo incluso una domanda, su una scala Likert a quattro *item* ("sì – tutti i contatti"; "sì – una selezione di contatti"; "no"; "non so"), circa la ricerca attiva dei contatti familiari e partner sessuali dei pazienti con epatite B o C cronica. In caso di risposta affermativa è stato richiesto di specificare i servizi responsabili del *contact tracing*. In tutti i questionari, a chi aveva

dichiarato che la vaccinazione anti-epatite B è offerta ai contatti negativi dei pazienti con epatite B cronica, è stato chiesto di indicare i servizi competenti per la vaccinazione.

4.7 L'offerta della vaccinazione anti-HBV ai gruppi a rischio per l'epatite B

Sono state analizzate le attuali pratiche di vaccinazione verso determinate categorie di soggetti a rischio quando vengono sottoposte a screening per epatite B, in caso di risultato negativo del test, e per le donne in stato di gravidanza, per le quali lo screening è garantito in tutti e sei i Paesi. I gruppi a rischio considerati comprendono tossicodipendenti, prostitute, pazienti HIV o HCV positivi, contatti di pazienti HBV positivi, operatori sanitari, richiedenti asilo politico e migranti provenienti da aree con intermedia o alta endemia. Lo studio ha previsto anche la raccolta dell'informazione circa la eventuale necessità di co-pagamento per la prestazione da parte dei soggetti a rischio. In particolare, in tutti e sei i questionari è stato chiesto, se il vaccino contro l'HBV è offerto i) ai soggetti sottoposti a screening per l'epatite B, nel caso in cui il risultato del test di screening sia negativo; ii) ai contatti familiari e/o sessuali dei pazienti con diagnosi recente di epatite B cronica. Gli esperti potevano scegliere tra le seguenti opzioni di risposta: i) sì; ii) talvolta; iii) no; e iv) non so. L'analisi descrittiva è stata condotta per paese e non per gruppo professionale, ed è stata ristretta alle risposte di coloro che nella sezione precedente del questionario avevano indicato che lo screening è offerto "sistematicamente" o "a volte" (escludendo le risposte di chi aveva indicato "no" o "non so") ai gruppi a rischio considerati. Il denominatore pertanto cambiava di volta in volta a seconda del gruppo di esperti intervistati in relazione agli specifici sottogruppi di popolazione e in relazione alle risposte fornite dagli esperti nella sezione dedicata alle pratiche di screening. In particolare, nei questionari indirizzati agli operatori di Sanità Pubblica, ai MMG e agli operatori sanitari dei centri MST, le domande riguardavano i seguenti sottogruppi di popolazione: tossicodipendenti, soggetti dediti alla prostituzione, pazienti HIV+ e i migranti provenienti da aree endemiche per epatite B o C. Le pratiche vaccinali per i pazienti HCV positivi risultati negativi per l'epatite B sono state esaminate nei questionari rivolti agli operatori di Sanità Pubblica, ai MMG, agli operatori sanitari dei centri MST e agli specialisti. Le pratiche vaccinali per i richiedenti asilo politico sono state indagate nei questionari rivolti agli operatori di Sanità Pubblica e agli operatori sanitari coinvolti nella cura dei richiedenti asilo politico. Ai MMG e agli operatori sanitari dei centri di medicina prenatale è stato richiesto se alle donne in gravidanza sottoposte al test di screening per l'HBV, con risultato negativo e non precedentemente vaccinate è offerto il vaccino nel *post-partum*. In tutti e sei i questionari è stato richiesto se i contatti familiari o sessuali dei pazienti con epatite B cronica sono vaccinati contro l'HBV in caso di risultato del test di screening negativo. Infine, agli operatori di Sanità Pubblica è stato richiesto di indicare se agli operatori sanitari è offerto il vaccino anti-

epatite B in caso di risultato negativo del test di screening. In **Tabella 10** sono indicati i gruppi di popolazione presi in considerazione in ciascun questionario.

Tabella 10. Gruppi di popolazione (in riga) presi in considerazione in ciascun questionario (in colonna), in relazione alle pratiche vaccinali.

GRUPPI DI POPOLAZIONE	QUESTIONARIO					
	OSP	MPN	RAP	MMG	MST	SP
Tossicodipendenti	x			x	x	
Soggetti dediti alla prostituzione	x			x	x	
Pazienti HIV +	x			x	x	
Pazienti HCV +	x			x	x	x
Richiedenti asilo politico	x		x			
Migranti	x			x	x	
Contatti dei pazienti con epatite B	x	x	x	x	x	x
Operatori sanitari	x					
Donne in gravidanza	x	x				

MMG= medici di medicina generale; MPN= medicina prenatale; MST= malattie sessualmente trasmesse; OSP= operatori di Sanità Pubblica; RAP= Richiedenti asilo politico; SP= specialisti in gastroenterologia o malattie infettive

La richiesta di pagamento di un ticket per la vaccinazione può influenzare la decisione dei soggetti a rischio per l'epatite B di essere vaccinati contro l'HBV. Ai MMG e agli operatori sanitari che lavorano negli ambulatori per la cura delle malattie sessualmente trasmesse è stato chiesto se è previsto il co-pagamento per la vaccinazione anti-epatite B da parte di tossicodipendenti, prostitute, pazienti HIV +, pazienti HCV+ e migranti. La stessa domanda, ma in riferimento ai richiedenti asilo politico, è stata posta agli esperti di sanità pubblica e agli operatori sanitari che hanno in cura soggetti appartenenti a questo gruppo a rischio. Solo ai MMG è stato richiesto di specificare se è previsto il pagamento di un ticket sanitario in caso si riscontrino alterazioni al test di funzionalità epatica. Solo ai professionisti che operano nei centri di medicina prenatale è stato chiesto se è previsto un contributo da parte delle donne che, nel corso della gravidanza, sono state identificate come a rischio di contrarre l'epatite B.

CAPITOLO 5. RISULTATI

5.1 La ricerca degli studi primari e sulle revisioni circa gli interventi di counselling e le pratiche di invio alle cure specialistiche dei pazienti

Studi o revisioni di studi sul tema del counselling

Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1901 record. Dopo la lettura del titolo sono stati selezionati 539 lavori. Dopo un'ulteriore selezione tramite lettura dell'abstract sono stati selezionati 249 record, per i quali è stato reperito il full-text. Dalla lettura dei full-text sono stati recuperati 30 lavori (**Figura 5**).

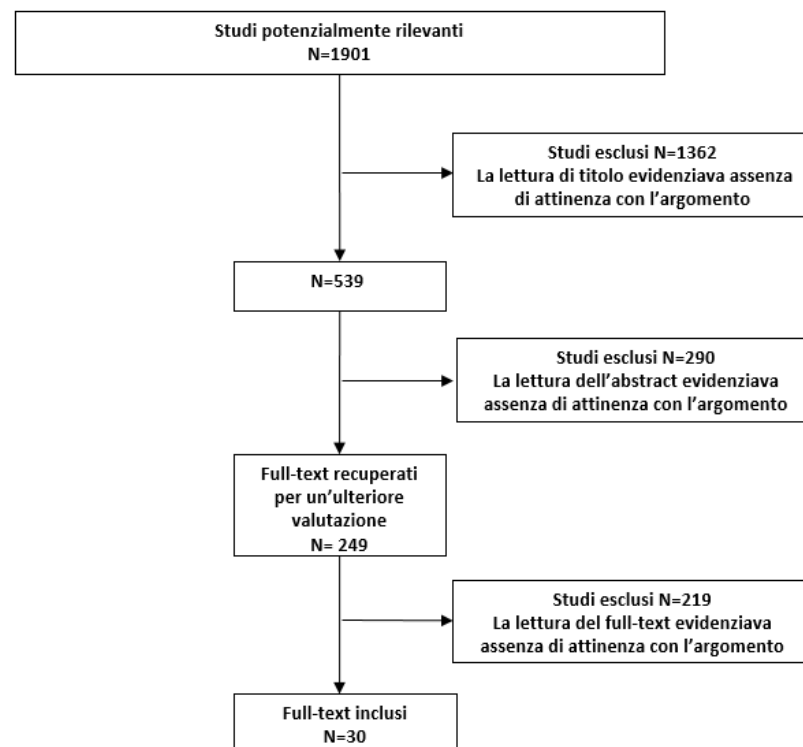


Figura 5. Risultati della ricerca di letteratura sul tema degli interventi di counselling.

Studi o revisioni di studi sul tema dell'invio alle cure specialistiche

Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1010 record. La prima selezione, basata sulla lettura del titolo, ha portato a includere 235 articoli. La seconda selezione, basata sulla lettura dell'abstract, ha ridotto a 114 il numero di record di cui leggere il full-text. La lettura di quest'ultimo ha portato ad includere nell'analisi 22 articoli in totale (**Figura 6**).

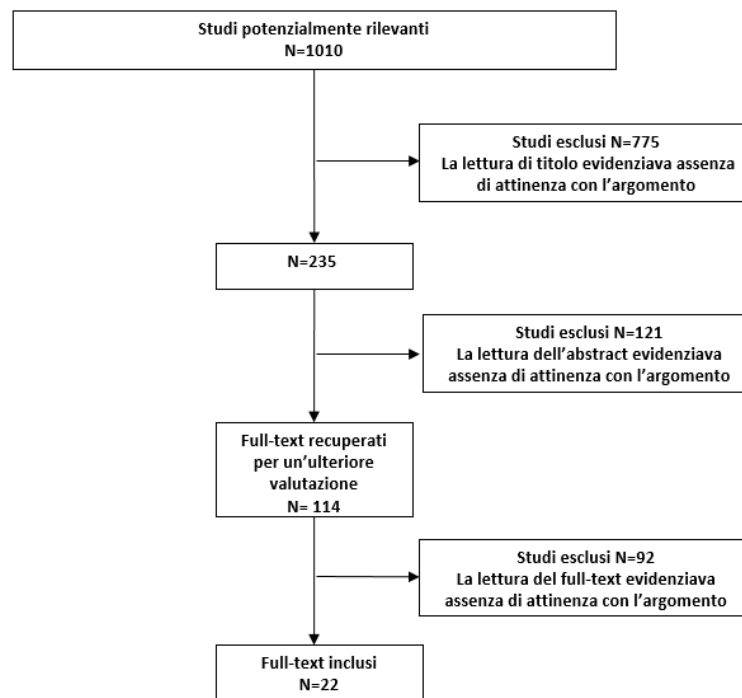


Figura 6. Risultati della ricerca di letteratura sul tema dell'invio dei pazienti alle cure specialistiche.

Nella maggior parte degli studi reperiti i temi di nostro interesse erano solo menzionati, e non trattati in maniera esaustiva, essendo gli interventi descritti limitati nel tempo e nello spazio. Le informazioni estrapolate dagli studi e dalle revisioni sistematiche sono state categorizzate e quindi sintetizzate in una Tabella (**Allegato 2**), in cui abbiamo specificato il tipo di studio, se il focus era su epatite B o C, se lo studio faceva riferimento a interventi di counselling o alle pratiche di invio alle cure specialistiche, il tipo di intervento, il Paese e l'anno in cui è stato condotto lo studio, gli attori coinvolti, la popolazione target. Tra gli studi reperiti segnaliamo qui di seguito i più rilevanti ai fini della nostra ricerca.

Per il Regno Unito, nello studio di Baird et al., pubblicato nel 2003 (50), è descritta l'implementazione di un programma di screening prenatale universale per l'HIV e per l'epatite B nell'azienda sanitaria locale del Southampton e del South West Hampshire, in cui un'ostetrica con funzioni manageriali aveva il compito di coordinare il programma di screening, assicurare la comunicazione del risultato del test e la presa in carico da parte dello specialista delle pazienti positive. Brant e collaboratori (51), hanno descritto i percorsi assistenziali per una coorte di pazienti con epatite C post-trasfusionale, già iscritti nell'UK HCV national register fino al 2002. Solo il 70% dei pazienti esaminati erano stati visitati in un centro specializzato nella cura dell'epatite C cronica dopo la diagnosi. Horne e collaboratori (52) hanno descritto i percorsi assistenziali dei detenuti del carcere di Dartmoor, nella contea del Devon, tra l'1/1/1998 e il 30/6/2001. Il punto critico era rappresentato dall'invio alle cure specialistiche: i pazienti o non venivano inviati allo specialista, oppure, se inviati dal carcere ai centri di secondo livello, non venivano visitati dallo specialista,

principalmente a causa del fatto che i detenuti venivano poi spostati in altro carcere, o rilasciati, ma anche in conseguenza delle lunghe liste di attesa delle cliniche specialistiche. Nello studio di Irving et al. (14), furono presi in considerazione i pazienti con nuova diagnosi, risultati positivi ai test effettuati nel laboratorio di Sanità Pubblica di Nottingham tra il 2000 e il 2002. Il 64,3% dei pazienti positivi per cui la diagnosi era stata posta nel setting delle cure primarie fu in seguito inviato ai centri specialistici, contro il 18,4% dei pazienti diagnosticati in carcere, il 42,4% dei pazienti per cui la diagnosi era stata fatta all'interno dei servizi pubblici per le tossicodipendenze e il 62,6% dei pazienti diagnosticati nei centri di secondo livello. Nemmeno la metà (125 pazienti; 49%) dei pazienti con nuova diagnosi ricevette un'appropriata gestione clinica; 48 furono visitati nelle cliniche, 45 furono sottoposti a biopsia epatica, e il 10% (n=26) fu trattato. Oltre la metà (51%) non fu inviato alle cure specialistiche.

Nello studio di Murray et al., pubblicato nel 2008 (53), quasi un quarto delle detenute in un carcere femminile del Regno Unito aveva avuto contatti con i servizi laboratoristici di diagnosi per le malattie parenterali (Blood-borne virus services) a tre mesi dall'arrivo in prigione. Tre quarti di queste aveva una storia di tossicodipendenza. Il numero medio di giorni dall'arrivo nella prigione all'esecuzione del test era di 86, ma il tempo medio si dimezzava per le detenute incarcerate dopo l'ottobre 2006. In media occorreivano 38 giorni per l'invio allo specialista dal momento della diagnosi.

Nello studio trasversale di Parkes et al. (54), basato sulle risposte ad un questionario somministrato nel 2002 a 53 membri della Associazione Britannica per lo Studio del Fegato, a 43 infettivologi, a 48 operatori sanitari dei centri per la cura delle malattie sessualmente trasmesse e a 200 gastroenterologi, emerse che circa la metà dei pazienti presi in carico dagli specialisti aveva già una diagnosi al momento del primo contatto con i centri stessi. Il 41% di questi stessi pazienti era stato inviato dalle cure primarie, il 24% dai servizi pubblici per le tossicodipendenze, il 14% dal carcere e un ulteriore 14% dai centri per la cura delle malattie sessualmente trasmesse. Dei pazienti giunti ai centri specialistici ancora privi di diagnosi, il 73% proveniva dai centri di cure primarie, da altri centri specialistici, in particolare in gastroenterologia (17%) e malattie infettive (12%), e dai servizi per le tossicodipendenze (14%). Nel 57% dei centri specialistici operavano team multidisciplinari. Nello studio di Perrett et al., pubblicato nel 2011 (55), è descritto il programma universale di screening per i detenuti di un carcere del South Wales. In quello di Tait et al. (56), gli autori hanno valutato l'impatto di un team di cura multidisciplinare (Managed Care Network, MCN) per i pazienti con epatite C, introdotto nel 2004: l'invio del paziente alle cure specialistiche avveniva anche da parte di personale non medico. Confrontando i periodi di pre- e post intervento, a seguito dell'introduzione del MCN la proporzione dei pazienti sottoposti al trattamento aumentò dal 61% all'82,4%, con ripercussioni positive in termini risposta virologica.

Nello studio di Tiffen et al. (57), è descritto un intervento per incrementare l'accesso alle cure specialistiche per i pazienti inviati dai medici di medicina generale allo specialista, basato su sessioni di counselling e la distribuzione di *brochure* ai pazienti.

Nei Paesi Bassi, De Jong et al. (58) condussero uno studio per la valutazione delle pratiche di invio alle cure specialistiche dei pazienti con nuova diagnosi di epatite C cronica da parte dei medici di medicina generale, attraverso la somministrazione di un questionario ai MMG. Contrariamente a quanto raccomandato nelle linee guida cliniche per medici generalisti della Nederlands Huisartsen Genootschap, la Società Olandese di Medicina Generale, solo il 50% dei pazienti veniva inviato alle cure specialistiche. La maggior parte dei pazienti veniva inviata ai gastroenterologi (61%), il 32% ai medici di medicina interna, e una minoranza ai medici infettivologi. In quasi la metà dei casi (48,1%) non fu possibile stabilire la ragione del mancato invio; nella maggior parte dei casi i pazienti non venivano inviata allo specialista perché non ritenuto necessario dal proprio medico, in considerazione dei valori degli enzimi epatici. Gli autori dello studio sottolineano che il grado del danno epatico è spesso indipendente dai test laboratoristici, e che pertanto è opportuno inviare allo specialista tutti pazienti, a prescindere dai risultati degli esami di laboratorio.

Nello studio di Mostert et al. (59), sono descritti due interventi di screening realizzati all'interno della comunità cinese nel 2009 e nel 2010 a Rotterdam e a L'Aja. Gli interventi, condotti con la collaborazione dei centri di sanità pubblica, degli ospedali e delle associazioni cinesi locali, prevedevano l'introduzione di interventi per aumentare la consapevolezza della malattia e l'esecuzione dei test di screening per l'epatite B a livello delle comunità stesse. I pazienti con infezione cronica ed evidenza di danno epatico furono inviati ad un medico specialista.

Mostert et al. (60) riportano i risultati di efficacia di una linea guida sviluppata nel 1996 dal Dipartimento di Malattie Infettive dell'Azienda Sanitaria e dall'Erasmus Medical Center di Rotterdam nell'identificare i pazienti con epatite B cronica e nell'invio degli stessi alle cure specialistiche. Lo studio prevedeva l'identificazione di eventuali ostacoli e la successiva implementazione di specifiche strategie. In particolare, vennero sviluppati interventi informativi, destinati sia ai pazienti che ai MMG, per accrescere la consapevolezza circa le possibili complicanze della malattia e le possibilità terapeutiche. Vennero predisposte due lettere, disponibili in varie lingue, l'una destinata ai pazienti con infezione cronica attiva, l'altra per i portatori inattivi, in cui si dettagliavano le conseguenze dell'infezione da HBV e si sottolineava l'importanza dell'essere presi in carico dall'ospedale o, a seconda dei casi, di essere sottoposti al controllo annuale da parte del medico di famiglia. La lettera aveva lo scopo di responsabilizzare il paziente e incentivarlo ad adottare comportamenti in grado di influenzare favorevolmente il corso della propria malattia. Furono inoltre inviati materiali informativi ai medici di medicina generale sull'epatite B, con particolare riferimento agli esami di laboratorio, alle opzioni terapeutiche e ai percorsi assistenziali

del paziente con infezione cronica. Infine, a Rotterdam, furono organizzati corsi di formazione destinati ai MMG. La parte prospettica dello studio permise di evidenziare una riduzione significativa del *drop out* dei pazienti dal percorso assistenziale nel periodo successivo all'introduzione dell'intervento.

Nello studio di Zuure et al. (61) sono riportati i risultati di un intervento basato sull'utilizzo dei mass media e di internet, condotto tra aprile 2007 e dicembre 2008, per la individuazione, tramite un questionario online, dei soggetti positivi per l'HCV nella popolazione generale ad Amsterdam e nel Limburg meridionale. Coloro risultati come effettivamente a rischio poterono scaricare una lettera da presentare al distretto sanitario più vicino per la valutazione degli anticorpi anti-HCV. Ai partecipanti anti-HCV positivi venne richiesto di recarsi di nuovo al distretto per la conferma della diagnosi. Gli individui risultati positivi al test per la ricerca dell'RNA virale furono inviati da un epatologo per l'avvio del trattamento.

In Italia, lo studio di Guadagnino et al., pubblicato nel 2007 (62), riporta i risultati di efficacia di un programma di detossificazione dei tossicodipendenti basato sul counselling e sull'utilizzo dei farmaci antagonisti oppioidi. I tossicodipendenti venivano inviati ad un centro specialistico per l'esecuzione degli esami diagnostici e della biopsia epatica. In caso di diagnosi di epatite C cronica, i pazienti venivano sottoposti allo screening per la valutazione della presenza o assenza di disturbi depressivi e quindi re-inviati al centro per la cura delle tossicodipendenze che aveva il compito di impostare la terapia farmacologica, e di monitorare i parametri laboratoristici, le reazioni avverse al trattamento e i sintomi depressivi. Il follow-up dei pazienti era a cura dei centri specialistici.

Nello studio prospettico di Stroffolini et al. (63), condotto tra febbraio e luglio 2009, furono arruolati tutti i pazienti con epatite C cronica inizialmente inviati a 12 centri specialistici per la cura delle malattie epatiche in Calabria e in Sicilia. Su 534 pazienti positivi per l'RNA dell'HCV, circa il 70% non venne sottoposto al trattamento per le seguenti ragioni: la metà aveva più di 65 anni, per il 14,3% erano stati riscontrati normali valori agli esami della funzionalità epatica, il 13,2% era cirrotico, il 10,4% aveva rifiutato il trattamento, il 9,8% aveva problemi di dipendenza da alcol o droghe. Dall'analisi multivariata risultò che le donne e i soggetti con basso livello di istruzione rifiutavano la terapia con maggiore probabilità.

Poiché dalla nostra ricerca di letteratura gli studi che descrivono e mettono a confronto la gestione dei pazienti con epatite B o C cronica nei Paesi dell'UE sono limitati e alludono al fatto che una percentuale significativa di pazienti con epatite virale cronica non riceve assistenza specialistica, nella seconda fase del Progetto ci siamo avvalsi del contributo degli esperti per la comprensione delle pratiche in uso nella gestione del paziente con epatite virale cronica, attraverso l'utilizzo del questionario online predisposto *ad hoc*.

5.2 Tasso di risposta al questionario e profilo dei partecipanti

Il tasso di risposta all'indagine è stato complessivamente del 24%, con diversa distribuzione a seconda del Paese e dei gruppi professionali (Paesi Bassi: 53.8%, Italia: 35.7%, Spagna: 32.5%, Ungheria: 27.7%, Regno Unito: 19.0% e Germania: 14.8%) (**Tabella 11**).

Tabella 11. Numero totale di risposte per Paese e questionario (n. risposte/n. inviti).

	OSP	MMG	MPN	RAP	MST	SP	Totale
UK	28%	12%	22%	11%	23%	24%	19%
	9/32	10/81	8/37	4/35	10/43	10/41	51/269
DE	23%	3%	21%	14%	36%	11%	15%
	14/60	4/129	36/175	3/22	5/14	9/80	71/480
NL	64%	45%	100%	57%	57%	48%	54%
	7/11	9/20	6/6	4/7	8/14	22/46	56/104
HU	22%	17%	29%	38%	33%*	27%	28%
	2/9	1/6	4/14	3/8	3/9	10/37	23/83
IT	50%	31%	40%	18%	8%	60%	36%
	8/16	14/45	25/63	3/17	1/12	9/15	60/168
ES	30%	13%	200%*	14%	25%*	50%	32%
	8/27	2/15	8/4	1/7	2/8	4/8	25/77
Totale	31%	14%	29%	19%	29%	27%	24%
	48/155	40/296	87/299	18/96	29/100	64/235	286/1181

DE: Germania; ES: Spagna; HU: Ungheria; IT: Italia; NL: Paesi Bassi; UK: Regno Unito
OSP: Operatori di Sanità Pubblica; MMG: Medici di Medicina Generale; MPN: Medicina Prenatale; MST: malattie sessualmente trasmesse; RAP: richiedenti asilo politico; SP: specialisti

* Si tratta di una sovrastima: per il metodo di reclutamento "a cascata" altri operatori sanitari furono invitati a partecipare, ma il numero esatto degli inviti non è conosciuto.

I questionari sono stati completati da 268 esperti (**Tabella 12**).

Tabella 12. Operatori sanitari che hanno completato il questionario, suddivisi per questionario e per Paese.

	OSP	MPN	MMG	RAP	MST	SP	Totale
UK	9 (20%)	8 (10%)	8 (21%)	4 (22%)	9 (35%)	9 (15%)	47 (18%)
DE	13 (29%)	33 (40%)	4 (11%)	3 (17%)	4 (15%)	7 (12%)	64 (24%)
NL	7 (16%)	6 (7%)	9 (24%)	4 (22%)	7 (27%)	22 (37%)	55 (21%)
HU	2 (4%)	4 (5%)	1 (3%)	3 (17%)	3 (11%)	8 (14%)	21 (8%)
IT	8 (18%)	23 (28%)	14 (37%)	3 (17%)	1 (4%)	9 (15%)	58 (22%)
ES	6 (13%)	8 (10%)	2 (5%)	1 (6%)	2 (8%)	4 (7%)	23 (9%)
Totale	45 (100%)	82 (100%)	38 (100%)	18 (100%)	26 (100%)	59 (100%)	268 (100%)

DE: Germania; ES: Spagna; HU: Ungheria; IT: Italia; NL: Paesi Bassi; UK: Regno Unito

MMG = medici di medicina generale; MPN = operatori sanitari della medicina prenatale; MST= operatori sanitari degli ambulatori per le MST; OSP = operatori di Sanità Pubblica; RAP = operatori sanitari coinvolti nella cura dei richiedenti asilo politico; SP = epatologi specialisti in gastroenterologia o malattie infettive

Profilo dei partecipanti al questionario rivolto agli esperti di sanità pubblica e ai rappresentanti delle associazioni dei pazienti

Circa la metà dei rispondenti al questionario OSP sono professionisti occupati in enti pubblici nazionali (27%) o regionali (25%); il 10% sono rappresentanti del mondo accademico, un altro 10% rappresentanti delle associazioni dei pazienti; il 6% sono rappresentanti di società o associazioni scientifiche. Solamente il 17% ha riportato di essere direttamente coinvolto nel trattamento dei pazienti (nessuno, tuttavia, tra i partecipanti del Regno Unito e dei Paesi Bassi). Degli otto esperti coinvolti anche nella gestione clinica dei pazienti, due lavorano nei distretti sanitari (uno in Germania e uno in Italia), due in ospedale (uno in Ungheria, l'altro in Spagna), tre in policlinici universitari (uno in Germania, uno in Italia e uno in Spagna), infine un partecipante in Spagna lavora in una clinica extra-ospedaliera. La frequenza di visite ai pazienti con epatite virale cronica per la metà di questi otto esperti con mansioni cliniche è settimanale; la cadenza delle visite è mensile in due casi. I rimanenti due esperti hanno dichiarato di visitare solo pochi pazienti (da uno a 10) con epatite virale cronica in un anno.

Profilo dei partecipanti al questionario rivolto ai medici di medicina generale

La metà dei rispondenti al questionario rivolto ai MMG sono rappresentanti di società di medicina generale, il 18% medici strutturati nelle università, il 13% nelle cure primarie, il 16% lavora all'interno di istituzioni pubbliche nazionali (8%) o regionali (8%). La maggior parte (82%) è coinvolta nella cura dei pazienti; tra questi, il 50% ha dichiarato di visitare pochi (1-10) pazienti con epatite B o C cronica ogni anno; un quarto ha riportato una frequenza di contatto mensile con questi pazienti; il 19% una frequenza settimanale.

Profilo dei partecipanti al questionario rivolto agli operatori sanitari dei centri di medicina prenatale

La metà dei rispondenti al questionario rivolto agli operatori sanitari dei centri di medicina prenatale sono rappresentanti delle società di ginecologia e ostetricia e delle federazioni nazionali dei collegi delle ostetriche; un terzo lavora all'interno di istituzioni pubbliche nazionali o regionali. Circa tre quarti hanno responsabilità cliniche, di questi l'81% sono ginecologi, il 13% ostetriche. La maggior parte (73%) ha riportato una bassa frequenza di contatto con pazienti con epatite virale cronica (1-10 pazienti all'anno).

Profilo dei partecipanti al questionario rivolto agli operatori sanitari coinvolti nelle cure dei richiedenti asilo politico

La maggior parte dei rispondenti a questo questionario sono impiegati in enti pubblici nazionali (22%) o in organizzazioni non governative (22%). Più della metà (56%) ha dichiarato di essere

coinvolta in attività cliniche. Per la metà di questi ultimi, la frequenza di contatto con pazienti con epatite virale cronica è mensile; settimanale nel 30% dei casi e sporadica (1-10 pazienti all'anno) per il restante 20%.

Profilo dei partecipanti al questionario rivolto agli operatori sanitari coinvolti nella cura delle malattie sessualmente trasmesse

La metà dei rispondenti al questionario per gli operatori dei centri MST lavora presso istituzioni pubbliche regionali (28%) o nazionali (22%); un quarto sono rappresentanti di società scientifiche nazionali. Quasi l'80% è coinvolto in attività cliniche. Tra questi, la maggior parte (61%) visita solo pochi pazienti (1-10) con epatite virale cronica in un anno. Tre quarti di questi professionisti con mansioni cliniche sono specializzati in salute sessuale e riproduttiva, ginecologia o urologia. I rimanenti operatori sanitari hanno una specializzazione in medicina generale, malattie infettive o sono infermieri di comunità. Le strutture sanitarie in cui lavorano gli operatori sanitari con mansioni cliniche sono prevalentemente cliniche extraospedaliere (26%), distretti sanitari (22%) e ospedali universitari (22%).

Profilo dei partecipanti al questionario rivolto agli specialisti

Il 42% degli specialisti che hanno partecipato alla nostra indagine lavora in ambito accademico, il 22% sono rappresentanti di organizzazioni di professionisti. Tutti eccetto tre sono coinvolti in attività cliniche. Il 95% dei professionisti con responsabilità cliniche visita pazienti con epatite B o C cronica con cadenza settimanale. Il 77% sono gastroenterologi o epatologi, il 21% infettivologi, i restanti partecipanti sono infermieri di comunità. Questo pattern è stato osservato in tutti i Paesi, ad eccezione dell'Italia, in cui quasi la metà sono specialisti in malattie infettive (44%), e nei Paesi Bassi, in cui la proporzione dei gastroenterologi è invece ancora più elevata (pari all'86%).

5.3 Esistenza e consapevolezza circa linee guida e programmi di formazione

Dalla ricerca della letteratura sono emerse 8 linee guida internazionali: due elaborate da parte della Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) (64,65), due della Associazione Americana per lo Studio del Fegato (AASLD) (66,67), la linea guida Europea per la gestione delle infezioni causate dai virus dell'epatite B e dell'epatite C dell'Unione Internazionale contro le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IUSTI) (68), le "Migliori pratiche per il trattamento dell'epatite B cronica" dell'European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI) (69) e due *Consensus Statement* del National Institute of Health statunitense. Le linee guida a valenza nazionale reperite sono state 12: 6 pubblicate nel Regno Unito (70–75), due italiane (12,76), 2 tedesche (77,78) e due olandesi (79,80).

Identificazione delle linee guida per epatite B e C da parte degli operatori sanitari

Le linee guida (LG) nazionali o internazionali reperite dalla ricerca della letteratura scientifica sono state menzionate da un terzo dei partecipanti nel Regno Unito e in Germania (14%), da una minoranza in Italia e nei Paesi Bassi (13%) e solo dal 4% in Spagna. Altri 41 documenti sono stati identificati dagli operatori sanitari stessi: 15 nel Regno Unito, sette in Ungheria, sei in Italia, cinque nei Paesi Bassi, quattro in Germania e quattro in Spagna. L'esistenza di LG per la diagnosi e la gestione clinica delle epatiti croniche da HBV o HCV ufficiali a valenza nazionale in totale è stata riportata dal 61% e dal 56% dei partecipanti, rispettivamente. Il titolo e l'editore di queste è stato fornito approssimativamente solo dal 40% degli esperti. In **Tabella 13** sono elencate tutte le linee guida e i documenti di indirizzo reperiti con la ricerca della letteratura o tramite il questionario.

Tabella 13. Linee guida e documenti di indirizzo reperiti mediante ricerca della letteratura o indicati dagli esperti, suddivise per Paese.

PAESE	#	ENTE	DATA	TITOLO E URL	REPERITO DA	
					Question.	Letteratura
REGNO UNITO	1	Department of Health	Aggiornata 2013	Immunisation against Infectious Disease. 'The Green book' https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book#the-green-book	OSP, MST	
	2	Department of Health	2011	Hepatitis B antenatal screening and newborn immunisation programme: Best practice guidance https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-b-antenatal-screening-and-newborn-immunisation-programme-best-practice-guidance	OSP, RAP	
	3	Department of Health	2009	Hepatitis C Quick reference guide for primary care http://www.nhs.uk/hepatitisc/SiteCollectionDocuments/pdf/Hepatitis_C_quick_reference_for_PC_April2011.pdf	OSP, SP	
	4	HPA	2011	Standards for local surveillance and follow up of hepatitis B and C. http://www.hpa.org.uk/webc/hpawebfile/hpaweb_c/1194947376936	OSP, MST, MPN	
	5	UK National Screening Committee	Aggiornata 2012	Infectious Diseases in Pregnancy Screening (IDPS) Programme. Programme Standards. http://infectiousdiseases.screening.nhs.uk/standards	OSP, MPN, MMG, RAP	
	6	UK Screening Programme	2011	Antenatal Screening For Hepatitis C http://www.screening.nhs.uk/hepatitisc-pregnancy	MMG	
	7	Scottish Government	2011	The Sexual Health and Blood Borne Virus Framework 2011-2015 http://www.scotland.gov.uk/Publications/2011/08/24085708/0	MST	

8	NHS Scotland	2006-08	Hepatitis C Action Plan for Scotland http://www.scotland.gov.uk/Publications/2006/09/15093626/13	MMG, SP	X
9	NHS Lothian	2011	BBV Testing in Adults Guideline http://www.refhelp.scot.nhs.uk/dmdocuments/Infectious%20Diseases/BBV%20testing%20Guideline%202010%20NHS%20Lothian.pdf	MST	
10	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2007	TA 96 Adefovir dipivoxil and peginterferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B. http://guidance.nice.org.uk/TA96	SP	X
11	NICE	2009	TA 153 Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. http://guidance.nice.org.uk/TA153	SP	
12	NICE	2009	TA 154 Telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B. http://guidance.nice.org.uk/TA154	SP	
13	NICE	2012	TA 173 Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of hepatitis B. http://guidance.nice.org.uk/TA173	SP	
14	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2013	Management of hepatitis C: A national clinical guideline (SIGN 133 – update to SIGN 92 (2006)) http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf	OSP	X
15	British Association for Sexual Health and HIV (BASHH)	2008	UK National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B & C http://www.bashh.org/documents/1927.pdf	MPN, MST	
16	The Royal College of General Practitioners	2007	Guidance for the prevention, testing, treatment and management of hepatitis C in primary care http://www.rcgp.org.uk/revalidation-and-cpd/~/_media/Files/SMAH/RCGP-Guidance-for-prevention-testing-treatment-and-management-of-hepatitis-C-in-primary-care-2007.ashx	OSP	

	17	British Viral Hepatitis Group (BVHG)	2008	UK guidelines for the initial management of hepatitis B infection: BVHG Consensus Statement 'UK guidelines for the management of babies born to women who are HBsAg positive' http://infectiousdiseases.screening.nhs.uk/getdata.php?id=10844 .	MPN	
	18	British HIV Association (BHIVA)	Aggiornata 2013	Guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Hepatitis/2013/HepatitisGuidelines2013.pdf	MPN, MST	
	19	British Society of Gastroenterology	2001	Clinical guidelines on the management of hepatitis C http://www.bsg.org.uk/clinical-guidelines/liver/clinical-guidelines-on-the-management-of-hepatitis-c.html	SP	X
	20	European Association for the Study of the liver (EASL)	2012	Management of chronic hepatitis B virus infection	SP	X
	21	European Association for the Study of the liver (EASL)	2011	Management of hepatitis C virus infection	SP	X
	22	NICE	2004	Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C http://publications.nice.org.uk/interferon-alfa-pegylated-and-non-pegylated-and-ribavirin-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-ta75		X
	23	NICE	Aggiornata 2014	NICE public health guidance. Needle and syringe programmes http://guidance.nice.org.uk/PH52		X
GERMA N/A	1	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (<i>Associazione</i>	2011	Hepatitis B Virusinfektion: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie (S3-Leitlinie, AWMF 021/011) (Infezione da virus HBV: prevenzione, diagnosi e trattamento (linea guida S3, AWMF 021/011) http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-011.html	OSP, MPN, RAP, MST, SP	X

		delle Società Scientifiche mediche in Germania)				
	2	AWMF	2009	Hepatitis C Virus (HCV): Infektion, Prophylaxe, Diagnostik und Therapie (S3-Leitlinie, AWMF 021/012) (Infezione da virus HCV: prevenzione, diagnosi e trattamento (linea guida S3, AWMF 021/012) http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-012.html	Tutti	X
	3	RKI - Ratgeber für Ärzte	2012 (aggiornata 2013)	Epid. Bull. 1/2012 (Hepatitis B) http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html	OSP, RAP, MST	
	4	RKI (R Robert Koch Institute) - Ratgeber für Ärzte	2012 (aggiornata 2014)	Epid. Bull. 4/2012 (Hepatitis C) http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html	OSP, MST	
	5	Nationale Stillkommission	2008	Hepatitis C und Stillen (Hepatitis C and breast feeding - second updated recommendation of the national breast feeding commission 30. May 2008) http://www.bfr.bund.de/cm/343/hepatitis_c_und_stillen_zweite_ergaenzung.pdf	MPN	
	6	Gemeinsamer Bundesausschuss	2012 (aggiornata 2014)	Mutterschaftsrichtlinien, GBA (Guidelines for physicians on care during the period of pregnancy and delivery) https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/19/	MPN	
PAESI BASSI	1	The International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI)	2010	European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2010/Euro_guideline_Hep%20B_C%20Europe_04.10.pdf	MST	X

	2	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (<i>The National Institute for Public Health and the Environment</i>)	HBV 2013	LCI-richtlijn Hepatitis B and C http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Hepatitis_B_OR	Tutti	
			HCV 2011	http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Hepatitis_C		
	3	RIVM	2011	Bescherming tegen hepatitis B voor baby's van dragermoeders <i>(Protezione dei neonati nati da madri HBsAg positive)</i> http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Protocollen/Infectieziekten/Rijksvaccinatieprogramma/Factsheet_Bescherming_tegen_hepatitis_B_voor_baby%E2%80%99s_van_dragermoeders	OSP	
	4	RIVM	2012	Landelijke richtlijn preventie transmissie van hepatitis B van medisch personeel naar patiënten. <i>(LG nazionale per la prevenzione della trasmissione dell'epatite B dal personale sanitario ai pazienti)</i> http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:53526&type=org&disposition=inline&nc=1	SP	
	5	Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) (<i>Dutch College of General Practitioners</i>)	2007	Virushepatitis en andere leveraandoeningen <i>(Epatiti virali ed altre malattie del fegato)</i> https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/virushepatitis-en-andere-leveraandoeningen	All	
	6	NV MDL (<i>Associazione nazionale degli specialisti gastroenterologi ed epatologi</i>)	2012 (HBV)	Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-B-virusinfectie <i>(Linea guida per il trattamento dell'epatite B cronica)</i> http://www.mdl.nl/uploads/240/1109/Richtlijn_HBV_nieuwe_inzichten_2012.pdf English version: http://www.njmonline.nl/getpdf.php?t=a&id=10000884	OSP, MMG, SP	X

	7	NV MDL (<i>Associazione nazionale degli specialisti gastroenterologi ed epatologi</i>)	2011	Richtlijn hepatitis C monoïnfectie (Linea guida per il trattamento dell'epatite C cronica) http://www.mdl.nl/uploads/240/1336/Richtlijn_HCV_definitief_t.b.v_website.pdf English version: http://www.njmonline.nl/getpdf.php?t=a&id=10001001	OSP, MMG, MPN, SP	X
	8	CBO (Centraal BegeleidingsOrgaan) (<i>The Dutch Institute for health care improvement</i>)	2002	Seksueel overdraagbare aandoeningen en herpes neonatorum (<i>Le malattie sessualmente trasmesse e l'herpes neonatale</i>) http://www.diliguide.nl/document/1268	RAP	
UNGHERIA	1	A Nemzeti Erőforrás Minisztérium (<i>Ministero delle Risorse Nazionali</i>)	2011	Szakmai protokollja a C hepatitis antivirális kezeléséről (Eü. Közlöny LXI. évf. 7. szám) (<i>Protocollo per il trattamento antivirale dell'epatite C Medical Journal 2011. Vol. LXI N. 7 pg. 1393</i>) http://www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2011/7.pdf	OSP, RAP	
	2	Országos Közegészségügyi Intézet (jogutódja OEK) (<i>Istituto Nazionale di Sanità Pubblica</i>)		Tájékoztató A HBsAg pozitív terhes nőknek (<i>LG per il trattamento delle donne in gravidanza HBsAg positive</i>)	OSP	
	3	Orvosi Hetilap (OH) (<i>Rivista dell'Associazione medica Ungherese</i>)	2010, 151; 24-28	Protokol a B-és D hepatitis antivirális kezelésére (<i>Protocollo per il trattamento delle epatiti virali B e C</i>) http://www.akademiai.com/content/n66183h7266q7845/?p=fb7999b84fbc4a32bc7faebf18c4067b&pi=6	RAP	
	4	OH (<i>Rivista dell'Associazione medica Ungherese</i>)	2012, 153: 375-394	Ajánlás a B-, a C- és a D- vírus hepatitisek diagnosztikájára és kezelésére. (<i>Raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento delle epatiti virali B, C e D</i>) http://www.akademiai.com/content/6263070941l24553/?p=120c87be9dea4e8b83c94c95e128144c&pi=1	OSP, SP	

	5	Consensus conference nazionale organizzata dalle società scientifiche Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) (<i>Società Ungherese di gastroenterologia</i>) - Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság (<i>Società Ungherese di Microbiologia Clinica e Malattie Infettive</i>)	Aggiornata annualmente	Ajánlása, évente frissítve a szakorvosokkal együtt rendezett országos konszenzus konferencián alapulva. (<i>Aggiornamento annuale delle raccomandazioni della consensus conference nazionale degli specialisti</i>)	SP, RAP, MPN	
	6	Hepatológiai szekció, Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) (<i>Hepatology Section, National Health Insurance Fund</i>)	2010	Krónikus B-vírus hepatitis kezelése (<i>Trattamento dell'epatite cronica da HBV</i>) http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OEPHUSZAK_EUSZOLG/FINANSZ%C3%8DROZ%C3%81SI%20PROTOKOLL/ARCH%C3%8DVUM/FINANSZ%C3%8DROZ%C3%81SI%20PROTOKOLLOK%20-%20ARCH%C3%8DVUM%202010.%20J%C3%9ANUS/9.PDF	SP	
	7	Lege Artis Medicinae Journal	2006, 16(11)	Hepatitis C – Tények és dilemmák (<i>Epatite C – Fatti e dilemmi</i>) http://www.elitmed.hu/kiadvanyaink/lam_lege_artis_medicin/hepatitis_c_tenyek_es_dilemmak-528/	RAP	
ITALIA	1	European Association for the Study of the liver (EASL)	2012	Management of chronic hepatitis B virus infection	OSP, MPN, MMG	X

	2	EASL	2011	Management of hepatitis C virus infection	MMG	X
	3	AASLD	2009	AASLD Practice Guidelines: Chronic Hepatitis B: Update 2009 http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Chronic_Hep_B_Update_2009%208_24_2009.pdf	SP	X
	4	Ministero della Salute, ISS, CeVEAS	2011	Linea guida sulla gravidanza fisiologica	MPN	
	5	Ministero della Salute	2012-14	Piano Nazionale della Prevenzione	MPN	
	6	Ministero della Salute	1991, 2000	Decreto ministeriale 3/10/1991 e Decreto ministeriale 20/11/2000	MPN	
	7	AISF SIMIT FederSerD (S.I.M.S.Pe.)	2011	Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B and C in special population groups (migrants, intravenous drug users and prison inmates) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256097	MPN, SP	
	8	AISF, SIMIT, SIMAST	2010	Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19748329	MMG, MST, SP	X
	9	SNLG- Istituto Superiore di Sanità	2006	Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia http://www.snlg-iss.it/cms/files/CC_epatite_C.pdf	MPN, MMG	
	10	Regione Emilia-Romagna	2010	Trattamento della epatite cronica B nell'adulto http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/103-linee-guida-epatite-cronica-b	MPN	
	11	Società Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Sessualmente Trasmissibili, Società Italiana di Gastroenterologia, Associazione Pazienti Epac Onlus, Associazione Italiana	2010	Epatiti: un'emergenza sommersa http://www.sosfegato.it/camo/onlus/es/Documento_indirizzo.pdf		X

		per lo Studio del Fegato, Società Italiana di Medicina Generale				
SPAGNA	1	AAEH (Asociación Española para el Estudio del Hígado). Publicado in Gastroenterol Hepatol.	2012; 35(7): 512--528	Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. <i>(Consensus document sul trattamento dell'infezione da HBV)</i> http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/09/Documento-de-consenso-VHB-de-la-AEEH.pdf	SP	
	2	Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)	2009	Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepáticas <i>(Diagnosi e trattamento delle malattie del fegato)</i>	SP	
	3	Rev Esp Sanid Penit <i>(Rivista Spagnola sulla salute nelle carceri)</i>	2009, 11: 87-95	Orientaciones para un mejor manejo de la hepatitis B en España <i>(Linee di indirizzo per una migliore gestione clinica dell'epatite B in Spagna)</i> http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202009000300005&lng=en&nrm=iso	SP	
	4	Grupo de Prevención de Enfermedades Infecciosas del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud	2003	Prevención de las enfermedades infecciosas <i>(Prevenzione delle malattie infettive)</i> http://www.papps.org/upload/file/publicaciones/manual/modulo%204.pdf	OSP	
	5	European Association for the Study of the liver (EASL)	2012	Management of chronic hepatitis B virus infection	SP	X
	6	EASL	2011	Management of hepatitis C virus infection	SP	X

	7	(American Association for the Study of Liver Diseases) AASLD	2009	AASLD Practice Guidelines: Chronic Hepatitis B: Update 2009 http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Chronic_Hep_B_Update_2009%208_24_2009.pdf	SP	X
INTERNAZIONALI	1	AASLD	2009	AASLD Practice Guidelines: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: Update http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.22759/pdf		X
	2	European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI)	2007	Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: a summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI) http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827807004138#		X
	3	National Institutes of Health (NIH)	2002	National Institutes of Health Consensus Conference Statement. Management of Hepatitis C http://consensus.nih.gov/2002/2002hepatitisc2002116html.htm		X
	4	NIH	2008	National Institutes of Health Consensus Conference Statement Management of Hepatitis B http://consensus.nih.gov/2008/hepb.htm		X

MMG = medici di medicina generale; MPN = operatori sanitari della medicina prenatale; MST= operatori sanitari degli ambulatori per le MST; OSP = operatori di Sanità Pubblica; RAP = operatori sanitari coinvolti nella cura dei richiedenti asilo politico; SP = epatologi specialisti in gastroenterologia o malattie infettive

Linee Guida nazionali per lo screening e la gestione clinica delle epatiti virali croniche rivolte a tutti gli operatori sanitari

L'esistenza di LG nazionali, rivolte a tutti gli operatori, per lo screening e la gestione clinica dell'epatite B o C cronica è stata riportata, rispettivamente dal 61% e dal 56% dei partecipanti, complessivamente (**Tabella 14**). Solo il 40%, tuttavia, ha riportato il titolo e l'editore. Nei Paesi Bassi e in Ungheria dai due terzi ai tre quarti degli esperti hanno riportato l'esistenza di LG generali, contro poco più della metà in Italia e nel Regno Unito. In Spagna e, per quanto riguarda le LG per l'epatite C, anche la Germania, la maggior parte degli esperti si è dichiarata incerta circa l'esistenza di tali LG, o ne ha negato l'esistenza.

Tabella 14. Esperti che hanno riportato l'esistenza di linee guida nazionali rivolti a tutti gli operatori sanitari nel loro Paese.

LG per la gestione dell'epatite B	UK (n=47)	DE (n=64)	NL (n=55)	HU (n=21)	IT (n=58)	ES (n=23)	Totale (n=268)
Proporzione di esperti che hanno riportato l'esistenza di LG nazionali generali	57%	56%	78%	67%	57%	43%	61%
Sottogruppo che ha fornito titolo e editore della LG *	41%	31%	44%	36%	45%	50%	40%
LG per la gestione dell'epatite C	UK (n=47)	DE (n=64)	NL (n=55)	HU (n=21)	IT (n=58)	ES (n=23)	Totale (n=268)
Proporzione di esperti che hanno riportato l'esistenza di LG nazionali generali	60%	47%	67%	67%	57%	39%	56%
Sottogruppo che ha fornito titolo e editore della LG **	39%	37%	51%	29%	45%	44%	42%

* calcolato come % di coloro che hanno riportato l'esistenza di LG generali per l'epatite B

** calcolato come % di coloro che hanno riportato l'esistenza di LG generali per l'epatite C

Linee Guida nazionali rivolte a specifici gruppi professionali

Complessivamente, l'80% (n=215) e il 73% dei partecipanti ha indicato, rispettivamente, l'esistenza di LG per la gestione dell'epatite B o dell'epatite C nel loro Paese. Tra i 45 professionisti di Sanità Pubblica, circa due terzi ha riportato l'esistenza di LG generali per l'epatite B o C. Tra i 38 MMG, il 29% e il 21%, ha individuato LG per l'epatite B o C, rispettivamente, rivolte specificamente ai MMG (**Tabella 15**). L'esistenza di LG specifiche per l'epatite B è stata riportata dal 29% dei MMG, contro il 47% degli esperti di Sanità Pubblica; la disponibilità di LG per l'epatite C è stata indicata da un quinto dei MMG e dal 40% degli esperti di Sanità Pubblica. Tra gli 82 operatori sanitari che lavorano nei centri di medicina prenatale, il 52% ha riportato l'esistenza di linee guida per l'HBV e il 26% LG per l'HCV specifiche per il proprio settore. Dei 59 specialisti in epatologia/ malattie infettive, il 61% ha individuato linee guida per la gestione delle infezioni croniche da HBV e il 56% ha riportato l'esistenza di linee guida per la gestione delle infezioni croniche da HCV. Nessuno tra i 18 operatori

sanitari che si occupano della cura dei richiedenti asilo politico ha riportato l'esistenza di linee guida specifiche per il proprio settore. Tra gli esperti di sanità pubblica solamente il 22% ha dichiarato di essere a conoscenza di linee guida specifiche per lo screening e/o la gestione clinica delle epatiti B cronica nei migranti provenienti da aree endemiche per HBV; nel caso di linee guida per l'epatite C, cronica la proporzione è appena del 13%.

Tabella 15. Proporzione di esperti che hanno identificato linee guida generali o specifiche per i diversi gruppi professionali, per gruppo professionale e per Paese.

LINEE GUIDA PER L'EPATITE B CRONICA	UK	DE	NL	IT	ES	HU	Total
Linee guida di carattere generale sullo screening e la gestione clinica dell'epatite B cronica							
Operatori di Sanità Pubblica	56%	77%	71%	50%	67%	100%	67%
OS della medicina prenatale	50%	33%	67%	44%	13%	50%	39%
Medici di Medicina Generale	38%	50%	78%	71%	100%	100%	66%
OS coinvolti nella cura dei richiedenti asilo politico	100%	100%	50%	100%	0%	100%	83%
OS degli ambulatori per le MST	56%	75%	86%	100%	0%	67%	65%
Specialisti	67%	100%	86%	56%	75%	50%	75%
Linee guida per i Medici di Medicina Generale							
Operatori di Sanità Pubblica	67%	31%	100%	25%	33%	0%	47%
Medici di Medicina Generale	13%	0%	78%	21%	0%	0%	29%
Linee guida specifiche per gli OS della medicina prenatale							
Operatori di Sanità Pubblica	78%	8%	71%	25%	67%	50%	44%
OS della medicina prenatale	75%	40%	67%	39%	88%	100%	52%
Linee guida specifiche per gli OS coinvolti nella cura dei richiedenti asilo politico							
Operatori di Sanità Pubblica	33%	0%	14%	13%	0%	0%	11%
OS coinvolti nella cura dei richiedenti asilo politico	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Linee guida specifiche per gli specialisti							
Operatori di Sanità Pubblica	78%	38%	57%	25%	33%	50%	47%
Specialisti	44%	43%	86%	33%	75%	50%	61%
Linee guida specifiche per lo screening e/o cura dei migranti							
Operatori di Sanità Pubblica che hanno riportato l'esistenza di linee guida specifiche per i migranti	33%	0%	14%	25%	67%	0%	22%
LINEE GUIDA PER L'EPATITE C CRONICA	UK	DE	NL	IT	ES	HU	Total
Linee guida di carattere generale sullo screening e la gestione clinica dell'epatite C cronica							
Operatori di Sanità Pubblica	56%	77%	57%	50%	67%	100%	64%
OS della medicina prenatale	38%	18%	67%	44%	25%	25%	32%
Medici di Medicina Generale	38%	50%	67%	71%	50%	100%	61%
OS coinvolti nella cura dei richiedenti asilo politico	100%	100%	50%	100%	0%	100%	83%

OS degli ambulatori per le MST	67%	75%	71%	100%	0%	67%	65%
Specialisti	78%	86%	73%	56%	50%	63%	70%
Linee guida per i Medici di Medicina Generale							
Operatori di Sanità Pubblica	67%	23%	57%	38%	33%	0%	40%
Medici di Medicina Generale	0%	0%	56%	21%	0%	0%	21%
Linee guida specifiche per gli OS della medicina prenatale							
Operatori di Sanità Pubblica	33%	0%	14%	25%	0%	0%	13%
OS della medicina prenatale	25%	13%	0%	35%	75%	25%	26%
Linee guida specifiche per gli OS coinvolti nella cura dei richiedenti asilo politico							
Operatori di Sanità Pubblica	11%	0%	0%	13%	0%	0%	4%
OS coinvolti nella cura dei richiedenti asilo politico	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Linee guida specifiche per gli specialisti							
Operatori di Sanità Pubblica	56%	23%	29%	25%	0%	0%	27%
Specialisti	44%	43%	73%	44%	50%	50%	56%
Linee guida specifiche per lo screening e/o cura dei migranti							
Operatori di Sanità Pubblica che hanno riportato l'esistenza di linee guida specifiche per i migranti	33%	0%	0%	13%	33%	0%	13%

MST= malattie sessualmente trasmesse; OS= Operatori sanitari

Disponibilità di programmi di training professionali per l'epatite B e C

La disponibilità di programmi di training professionali è stata riportata dall'84% degli specialisti (ma solo dal 44% degli specialisti in Italia), dai due terzi dei MMG (ma solo dalla metà di questi in Germania e in Spagna e dal 40% nel Regno Unito) e dal 55% degli operatori sanitari che si occupano della cura delle malattie sessualmente trasmesse. La maggior parte degli operatori sanitari dei centri di medicina prenatale ha risposto "non so", o che il training è assente. L'opinione prevalente tra i professionisti che si prendono cura dei richiedenti asilo politico è che mancano programmi specifici per gli specialisti del proprio settore. I risultati circa la disponibilità di programmi di training sono riassunti in **Tabella 16**.

Tabella 16. Disponibilità di programmi di training per l'ampliamento delle competenze sull'epatite virale cronica.

UK	MMG (n=10)	OS-MPN (n=8)	OS-RAP (n=4)	OS-MST (n=10)	Specialisti (n=10)
Sì	40%	50%	25%	70%	100%
No	10%	13%	75%	0%	0%
Non so	50%	38%	0%	30%	0%
DE	MMG (n=4)	OS-MPN (n=36)	OS-RAP (n=3)	OS-MST (n=5)	Specialisti (n=9)

Sì	50%	11%	67%	60%	67%
No	0%	25%	33%	0%	0%
Non so	50%	64%	0%	40%	33%
NL	MMG (n=9)	OS-MPN (n=6)	OS-RAP (n=4)	OS-MST (n=8)	Specialisti (n=22)
Sì	89%	33%	75%	63%	100%
No	0%	50%	25%	13%	0%
Non so	11%	17%	0%	25%	0%
HU	MMG (n=1)	OS-MPN (n=4)	OS-RAP (n=3)	OS-MST (n=3)	Specialisti (n=10)
Sì	100%	50%	33%	0%	80%
No	0%	25%	33%	100%	0%
Non so	0%	25%	33%	0%	20%
IT	MMG (n=14)	OS-MPN (n=25)	OS-RAP (n=3)	OS-MST (n=1)	Specialisti (n=9)
Sì	79%	28%	0%	0%	44%
No	7%	52%	100%	100%	33%
Non so	14%	20%	0%	0%	22%
ES	MMG (n=2)	OS-MPN (n=8)	OS-RAP (n=1)	OS-MST (n=2)	Specialisti (n=4)
Sì	50%	75%	0%	50%	100%
No	50%	25%	100%	0%	0%
Non so	0%	0%	0%	50%	0%

MMG = medici di medicina generale; MPN = medicina prenatale; MST= malattie sessualmente trasmesse; OS = operatori sanitari; RAP = richiedenti asilo politico

Line Guida e Training

La disponibilità di LG nazionali rivolte a tutti gli operatori è stata riportata più frequentemente dagli operatori sanitari che hanno indicato l'esistenza di programmi di training professionale (**Tabella 17**). Circa due terzi di coloro che hanno riportato la disponibilità di programmi di screening hanno anche indicato l'esistenza di LG per l'epatite B (69%) e per l'epatite C (64%), contro, rispettivamente, il 47% e il 42% di coloro che hanno negato l'esistenza di programmi di training. In Ungheria, al contrario, le linee guida generali per l'HBV sono state identificate più frequentemente dagli esperti nella cui opinione i programmi di training sono assenti o che hanno dichiarato di non sapere se esistono.

Tabella 17. Identificazione di linee guida generali rivolte agli operatori sanitari in relazione alla disponibilità di programmi di training professionale. *

		UK	DE	NL	HU	IT	ES	Tot
Esperti per cui la formazione professionale è disponibile	Esperti che hanno riportato l'esistenza di LG per l'epatite B	15/25 (60%)	14/17 (82%)	34/40 (85%)	7/12 (58%)	13/22 (59%)	5/12 (42%)	88/128 (69%)
	Esperti che hanno riportato l'esistenza di LG per l'epatite C	15/25 (60%)	12/17 (71%)	29/40 (73%)	8/12 (67%)	13/22 (59%)	5/12 (42%)	82/128 (64%)
Esperti per cui la formazione professionale non è disponibile o che hanno risposto "non so"	Esperti che hanno riportato l'esistenza di LG per l'epatite B	7/13 (54%)	12/34 (35%)	4/8 (50%)	5/7 (71%)	16/28 (57%)	1/5 (20%)	45/95 (47%)
	Esperti che hanno riportato l'esistenza di LG per l'epatite C	8/13 (62%)	8/34 (24%)	4/8 (50%)	4/7 (57%)	16/28 (57%)	0/5 (0%)	40/95 (42%)

LG: linee guida

*La domanda sulla disponibilità di programmi di training non è stata inclusa nel questionario indirizzato agli operatori di Sanità Pubblica.

Barriere all'accesso dei pazienti alle cure specialistiche

Una limitata disponibilità di linee guida circa le modalità di invio verso le cure specialistiche, il counselling e la gestione clinica dei pazienti con epatite virale cronica B o C è percepita come una causa del fatto che molti pazienti non raggiungono lo specialista e non ricevono pertanto il trattamento da circa la metà degli intervistati in Italia (43% hanno risposto "sono d'accordo" o

“sono fortemente d'accordo”), da circa un terzo dei professionisti in Spagna, un quarto nel Regno Unito e in Germania, un quinto in Olanda, ma non in Ungheria (**Tabella 18**).

La scarsa partecipazione a programmi di formazione da parte dei professionisti è una spiegazione plausibile per più della metà degli intervistati in Italia (54% d'accordo o fortemente d'accordo con tale affermazione), per il 38% nel Regno Unito, un terzo nei Paesi Bassi, da un sesto in Germania in Ungheria e dal 9% in Spagna.

Tabella 18. Opinione degli esperti circa l'esistenza di barriere come spiegazione del fenomeno per cui i pazienti con epatite B/C cronica non raggiungono i centri di assistenza specialistica per essere sottoposti a ulteriori indagini e al trattamento. I risultati sono presentati per Paese.

		UK (n=47)	DE (n=64)	NL (n=55)	HU (n=21)	IT (n=58)	ES (n=23)
Scarsa disponibilità di LG per le cure primarie circa le modalità di invio verso le cure specialistiche, il counselling e la gestione clinica dei pazienti con epatite virale cronica B/C	Assolutamente in disaccordo	11%	8%	2%	33%	7%	17%
	In disaccordo	32%	31%	58%	29%	34%	39%
	Né d'accordo né in disaccordo	30%	38%	18%	33%	16%	13%
	D'accordo	21%	20%	18%	5%	40%	30%
	Assolutamente d'accordo	6%	3%	4%	0%	3%	0%
Nonostante la disponibilità di programmi di formazione per gli operatori sanitari, il tasso di partecipazione da parte di questi ultimi è generalmente basso.	Assolutamente in disaccordo	2%	8%	2%	29%	3%	13%
	In disaccordo	23%	31%	9%	24%	21%	43%
	Né d'accordo né in disaccordo	36%	45%	56%	33%	22%	35%
	D'accordo	34%	16%	31%	10%	52%	9%
	Assolutamente d'accordo	4%	0%	2%	5%	2%	0%

5.4 Il ruolo del medico di medicina generale nello screening e nella gestione clinica dei soggetti a rischio o affetti da epatite virale cronica

5.4.1 Il ruolo del medico di medicina generale nello screening dei gruppi a rischio

Screening dei migranti provenienti da aree endemiche

Il 75% dei partecipanti al questionario per i MMG in Germania, il 56% in Ungheria, l'unico partecipante per l'Ungheria e uno dei due per la Spagna hanno riportato che il test di screening per l'epatite B è offerto molto comunemente ai migranti provenienti da regioni endemiche (**Tabella**

19). Al contrario, la maggior parte (60%) dei MMG del Regno Unito e la metà di quelli Italiani, così come l'altro MMG Spagnolo, hanno riportato che lo screening per la ricerca di HBV non è offerto in maniera sistematica.

L'opinione della maggior parte dei MMG (70% - 100%) è che il test di screening per l'HCV è offerto in maniera sistematica o variabile ai migranti provenienti da regioni endemiche per l'epatite C. Rappresenta un'eccezione l'Ungheria, in cui l'unico partecipante al questionario per MMG ha risposto "non so".

Screening dei soggetti che fanno uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa

La maggior parte dei MMG del Regno Unito, Germania e Italia, unitamente al MMG dell'Ungheria e a uno dei due MMG della Spagna, ritiene che i test di screening per l'epatite B e C siano offerti di routine ai soggetti che fanno uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa. Nei Paesi Bassi, mentre sembra che lo screening per l'HCV sia comunemente richiesto dai MMG per questo gruppo di soggetti a rischio; la maggior parte delle risposte relative alla frequenza di richiesta di screening per HBV si sono suddivise tra "molto comunemente" (44%) e "in modo variabile o non routinariamente" (44%).

Soggetti dediti alla prostituzione

In Germania e nel Regno Unito, la maggior parte dei MMG (75% e 70%, rispettivamente) ha risposto che è molto comune offrire il test di screening per l'HBV ai soggetti dediti alla prostituzione. Questa opinione è condivisa anche dai due partecipanti per la Spagna. L'unico partecipante per l'Ungheria ha riportato che il test per la ricerca dell'HBsAg viene offerto in maniera saltuaria a questo gruppo di soggetti a rischio. Per quanto riguarda i Paesi Bassi, la maggior parte delle risposte circa la frequenza dell'offerta del test di screening per l'HBV si sono suddivise tra "molto comunemente" (44%) e "in modo variabile o non routinariamente" (45%). Nessuna opinione è prevalsa nel caso dell'Italia.

La maggior parte dei MMG nel Regno Unito, in Germania, nei Paesi Bassi e entrambi i partecipanti spagnoli hanno riportato che è pratica molto comune da parte dei MMG raccomandare il test di screening per l'HCV ai soggetti dediti alla prostituzione nel loro Paese. In Italia la maggior parte delle risposte si è suddivisa tra "molto comunemente" (36%) e "in modo variabile o non routinariamente" (43%). Secondo il partecipante per l'Ungheria l'offerta dello screening per HCV per questo gruppo a rischio è saltuaria.

Omosessuali maschi

La maggior parte delle risposte circa la frequenza di richiesta del test di screening per HBV/HCV per gli omosessuali maschi si sono suddivise tra "in modo variabile o non routinariamente" e "molto

comunemente” in Germania, Paesi Bassi e Italia. Sembra sia una pratica saltuaria in Ungheria. Nel Regno Unito i MMG richiedono molto frequentemente il test di screening per l’epatite B per i loro assistiti omosessuali maschi, mentre la richiesta di effettuare il test di screening per l’epatite C è avanzata più raramente.

Pazienti HIV+

La maggior parte dei MMG (>44%) di tutti e sei i Paesi ha riportato che è molto comune in medicina generale offrire il test di screening per HBV/HCV ai pazienti HIV-positivi. Sembra fare eccezione l’Ungheria, dove, secondo l’opinione dell’unico partecipante, lo screening non è offerto in maniera sistematica a questo gruppo di soggetti a rischio.

Pazienti con alterazioni della funzionalità epatica

Un primo risultato alterato ai test di laboratorio della funzionalità epatica è sufficiente per circa la metà dei MMG in ciascun Paese, così come per l’unico partecipante in Ungheria, a far richiedere il test di screening per l’epatite B, mentre per tutti gli altri partecipanti al questionario per MMG la richiesta non avviene in maniera routinaria. Viceversa, in caso di secondo risultato alterato la maggior parte dei MMG richiede il test di screening per l’HBV per i propri assistiti.

Un primo risultato alterato ai test di funzionalità epatica induce la metà dei MMG a richiedere un test di screening per l’epatite C in tutti i Paesi, eccezion fatta per Ungheria e Italia, dove la richiesta è effettuata dalla maggior parte dei MMG. Nel caso di un secondo risultato alterato la richiesta è effettuata dalla maggior parte dei MMG in tutti i Paesi.

Contatti dei pazienti con epatite B o C cronica

In Germania, Ungheria e Italia, l’opinione prevalente è che a tutti i contatti familiari o sessuali dei pazienti con epatite B o C cronica venga offerto il test di screening in maniera sistematica. Risposte meno nette sono state ottenute dai partecipanti per il Regno Unito, dove i MMG hanno risposto per lo più “non so”, e la Spagna, dove le risposte dei MMG si sono suddivise tra screening offerto “a tutti i contatti” e “non offerto”. Nei Paesi Bassi, mentre il test di screening per l’HBV è offerto comunemente a tutti i contatti dei pazienti con epatite B cronica, nessuna opinione è prevalsa circa la richiesta di test di screening per l’HCV.

Tabella 19. Frequenza di richiesta di test di screening per epatite B o C nei gruppi di popolazione a rischio da parte dei medici di medicina generale nei sei Paesi dell’UE.

MIGRANTI						
HBV	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Molto comunemente	20%	75%	56%	100%	14%	50%

In modo variabile o non routinariamente	60%	25%	22%	0%	50%	50%
Raramente o mai	10%	0%	22%	0%	29%	0%
Non so	10%	0%	0%	0%	7%	0%
HCV	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Molto comunemente	40%	75%	67%	0%	29%	50%
In modo variabile o non routinariamente	30%	25%	11%	0%	57%	50%
Raramente o mai	10%	0%	22%	0%	14%	0%
Non so	20%	0%	0%	100%	0%	0%
TOSSICODIPENDENTI						
HBV	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Molto comunemente	90%	75%	44%	100%	64%	100%
In modo variabile o non routinariamente	0%	25%	44%	0%	14%	0%
Raramente o mai	0%	0%	0%	0%	14%	0%
Non so	10%	0%	12%	0%	8%	0%
HCV	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Molto comunemente	50%	75%	67%	100%	72%	100%
In modo variabile o non routinariamente	30%	25%	22%	0%	14%	0%
Raramente o mai	0%	0%	11%	0%	14%	0%
Non so	20%	0%	0%	0%	0%	0%
SOGGETTI DEDITI ALLA PROSTITUZIONE						
HBV	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Molto comunemente	70%	75%	44%	0%	36%	100%
In modo variabile o non routinariamente	0%	25%	45%	100%	29%	0%
Raramente o mai	0%	0%	11%	0%	14%	0%
Non so	30%	0%	0%	0%	21%	0%
HCV	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Molto comunemente	60%	75%	56%	0%	36%	100%
In modo variabile o non routinariamente	20%	25%	33%	100%	43%	0%
Raramente o mai	0%	0%	11%	0%	14%	0%
Non so	20%	0%	0%	0%	7%	0%
OMOSESSUALI MASCHI						
HBV	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Molto comunemente	60%	50%	44%	0%	36%	0%
In modo variabile o non routinariamente	20%	50%	56%	100%	36%	50%

Raramente o mai	0%	0%	0%	0%	21%	0%
Non so	20%	0%	0%	0%	7%	50%
HCV	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Molto comunemente	20%	50%	44%	0%	36%	50%
In modo variabile o non routinariamente	50%	50%	45%	100%	43%	50%
Raramente o mai	0%	0%	11%	0%	21%	0%
Non so	30%	0%	0%	0%	0%	0%
PAZIENTI HIV+						
HBV	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Molto comunemente	80%	75%	67%	0%	79%	50%
In modo variabile o non routinariamente	0%	25%	22%	100%	0%	50%
Raramente o mai	0%	0%	0%	0%	7%	0%
Non so	20%	0%	11%	0%	14%	0%
HCV	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Molto comunemente	50%	75%	44%	0%	71%	100%
In modo variabile o non routinariamente	30%	25%	22%	100%	14%	0%
Raramente o mai	0%	0%	11%	0%	7%	0%
Non so	20%	0%	23%	0%	8%	0%
Screening per l'epatite B per I PAZIENTI CON ALTERAZIONI DELLA FUNZIONALITÀ EPATICA						
Risultati di un primo test alterati	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Molto comunemente	40%	50%	44%	100%	64%	50%
In modo variabile o non routinariamente	50%	50%	45%	0%	22%	0%
Raramente o mai	0%	0%	11%	0%	14%	50%
Non so	10%	0%	0%	0%	0%	0%
Risultati di un secondo test alterati	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Molto comunemente	60%	100%	89%	100%	64%	50%
In modo variabile o non routinariamente	30%	0%	11%	0%	36%	0%
Raramente o mai	0%	0%	0%	0%	0%	50%
Non so	10%	0%	0%	0%	0%	0%
Screening per l'epatite C per I PAZIENTI CON ALTERAZIONI DELLA FUNZIONALITÀ EPATICA						
Risultati di un primo test alterati	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Molto comunemente	40%	50%	33%	100%	64%	50%
In modo variabile o non routinariamente	40%	50%	34%	0%	29%	50%
Raramente o mai	0%	0%	33%	0%	7%	0%

Non so	20%	0%	0%	0%	0%	0%
Risultati di un secondo test alterati	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Molto comunemente	60%	100%	56%	100%	79%	50%
In modo variabile o non routinariamente	20%	0%	33%	0%	22%	50%
Raramente o mai	0%	0%	11%	0%	0%	0%
Non so	20%	0%	0%	0%	0%	0%
CONTATTI DEI PAZIENTI CON EPATITE VIRALE CRONICA						
HBV	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Sì- tutti i contatti	40%	100%	89%	100%	93%	50%
Sì- una selezione dei contatti	10%	0%	11%	0%	0%	0%
No	0%	0%	0%	0%	7%	50%
Non so	50%	0%	0%	0%	0%	0%
HCV	UK (n= 10)	DE (n= 4)	NL (n= 9)	HU (n= 1)	IT (n= 14)	ES (n= 2)
Sì- tutti i contatti	20%	100%	56%	100%	72%	50%
Sì- una selezione dei contatti	0%	0%	11%	0%	7%	0%
No	20%	0%	11%	0%	7%	50%
Non so	60%	0%	22%	0%	14%	0%

5.4.2 Il coinvolgimento del medico di medicina generale nella gestione clinica della malattia

ALT

In Germania è molto comune che i medici di medicina generale effettuino il monitoraggio dell'alanina aminotransferasi nei pazienti sottoposti a trattamento antivirale (**Tabella 20**). In Italia oltre la metà dei MMG ha indicato che è molto comune per i MMG monitorare ALT in questa categoria di pazienti. In Spagna i MMG sembrano coinvolti in questo in maniera saltuaria. Al contrario, nei Paesi Bassi quasi tre quarti (71%) dei MMG partecipanti all'indagine hanno indicato che i medici generalisti sono solo raramente o non sono mai coinvolti nel monitoraggio di questo indicatore clinico. Nel Regno Unito e in Ungheria, oltre la metà dei partecipanti (55%) ha indicato che i MMG sono raramente o non sono mai chiamati in causa nel monitoraggio dell'alanina aminotransferasi; le rimanenti risposte sono equamente distribuite fra le altre opzioni disponibili.

Carica virale

I risultati delle indagini rivolte ai MMG e agli specialisti dimostrano che, generalmente, nel Regno Unito, nei Paesi Bassi, in Ungheria e in Spagna, i MMG sono solo raramente o non sono mai coinvolti nel monitoraggio della carica virale nei pazienti sottoposti a trattamento antivirale. Anche in Italia

la maggior parte (39%) ha indicato che il monitoraggio della carica virale non riguarda mai i MMG, o li riguarda solo di rado. In Germania, il coinvolgimento dei MMG nel monitoraggio della carica virale appare molto comune, anche se sono soprattutto i MMG i più propensi a indicare un coinvolgimento molto frequente dei medici generalisti.

Eventi avversi

In entrambe le indagini, quella rivolta ai MMG e quella rivolta agli specialisti epatologi e infettivologi, è emersa diversità di opinioni in quasi tutti i Paesi. Il quadro risulta più chiaro in Germania: l'opinione prevalente (62%) è che i medici generalisti siano molto comunemente coinvolti nel monitoraggio degli eventi avversi. In Italia le opinioni circa la frequenza del monitoraggio degli eventi avversi da parte dei MMG si sono principalmente suddivise tra “molto comunemente” (35%) e “in modo variabile o non routinariamente” (52%). Al contrario, la maggior parte dei clinici nel Regno Unito, i Paesi Bassi e l'Ungheria propende verso raramente/mai o variabile. In Spagna nessuna opinione è prevalsa.

Tabella 20. Coinvolgimento dei medici di medicina generale nel monitoraggio degli indicatori clinici e degli eventi avversi nei pazienti sottoposti a trattamento virale.

Coinvolgimento dei MMG nel monitoraggio dell'ALT						
L'opinione dei MMG	UK (n=10)	DE (n=4)	NL (n=9)	HU (n=1)	IT (n=14)	ES (n=2)
Molto comunemente	20%	75%	0%	100%	64%	50%
In modo variabile o non routinariamente	40%	0%	22%	0%	21%	50%
Raramente o mai	20%	0%	56%	0%	14%	0%
Non so	20%	25%	22%	0%	0%	0%
L'opinione degli specialisti	UK (n=10)	DE (n=9)	NL (n=22)	HU (n=10)	IT (n=9)	ES (n=4)
Molto comunemente	0%	56%	0%	10%	33%	0%
In modo variabile o non routinariamente	10%	11%	23%	10%	67%	100%
Raramente o mai	90%	11%	77%	60%	0%	0%
Non so	0%	22%	0%	20%	0%	0%
Risposte combinate	UK (n=20)	DE (n=13)	NL (n=31)	HU (n=11)	IT (n=23)	ES (n=6)
Molto comunemente	10%	62%	0%	18%	52%	17%
In modo variabile o non routinariamente	25%	8%	23%	9%	39%	83%
Raramente o mai	55%	8%	71%	55%	9%	0%
Non so	10%	23%	6%	18%	0%	0%
Coinvolgimento dei MMG nel monitoraggio della carica virale						
L'opinione dei MMG	UK (n=10)	DE (n=4)	NL (n=9)	HU (n=1)	IT (n=14)	ES (n=2)
Molto comunemente	0%	50%	0%	0%	36%	0%
In modo variabile o non routinariamente	30%	25%	11%	0%	43%	50%
Raramente o mai	50%	25%	67%	100%	21%	50%
Non so	20%	0%	22%	0%	0%	0%
L'opinione degli specialisti	UK (n=10)	DE (n=9)	NL (n=22)	HU (n=10)	IT (n=9)	ES (n=4)

Molto comunemente	0%	33%	0%	0%	22%	0%
In modo variabile o non routinariamente	0%	22%	0%	10%	11%	25%
Raramente o mai	100%	22%	100%	70%	67%	75%
Non so	0%	22%	0%	20%	0%	0%
Risposte combinate	UK (n=20)	DE (n=13)	NL (n=31)	HU (n=11)	IT (n=23)	ES (n=6)
Molto comunemente	0%	38%	0%	0%	30%	0%
In modo variabile o non routinariamente	15%	23%	3%	9%	30%	33%
Raramente o mai	75%	23%	90%	73%	39%	67%
Non so	10%	15%	6%	18%	0%	0%
Coinvolgimento dei MMG nel monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci						
L'opinione dei MMG	UK (n=10)	DE (n=4)	NL (n=9)	HU (n=1)	IT (n=14)	ES (n=2)
Molto comunemente	10%	75%	0%	0%	50%	100%
In modo variabile o non routinariamente	50%	0%	22%	100%	36%	0%
Raramente o mai	20%	25%	56%	0%	14%	0%
Non so	20%	0%	22%	0%	0%	0%
L'opinione degli specialisti	UK (n=10)	DE (n=9)	NL (n=22)	HU (n=10)	IT (n=9)	ES (n=4)
Molto comunemente	10%	56%	0%	10%	11%	0%
In modo variabile o non routinariamente	40%	11%	46%	20%	78%	50%
Raramente o mai	50%	11%	55%	40%	11%	50%
Non so	0%	22%	0%	30%	0%	0%
Risposte combinate	UK (n=20)	DE (n=13)	NL (n=31)	HU (n=11)	IT (n=23)	ES (n=6)
Molto comunemente	10%	62%	0%	9%	35%	33%
In modo variabile o non routinariamente	45%	8%	39%	27%	52%	33%
Raramente o mai	35%	15%	55%	36%	13%	33%
Non so	10%	15%	7%	27%	0%	0%

5.4.3 Il re-invio dei pazienti al medico di medicina generale da parte delle cure specialistiche

Pazienti che non devono essere sottoposti a trattamento

Nei Paesi Bassi e in Spagna l'opinione prevalente, emersa sia dal questionario rivolto ai MMG che da quello per gli specialisti epatologi/infettivologi, è che i pazienti non ritenuti eleggibili al trattamento sono solo saltuariamente presi di nuovo in carico dal MMG per la gestione clinica della malattia (**Tabella 21**). L'opinione degli specialisti è invece in contrasto con quella dei MMG nel Regno Unito, dove il 90% degli specialisti, contro il 10% dei MMG, ha dichiarato che questi pazienti sono solo di rado o non sono mai re-inviati al MMG, e in Italia, dove, nonostante la maggioranza degli specialisti (56%) abbia indicato che il paziente viene saltuariamente ripreso in carico dalla

medicina generale, circa un terzo ha indicato di rado o mai, in contrasto con la maggior parte (57%) dei MMG, secondo cui è molto comune che questa categoria di pazienti sia ripresa in carico dalla medicina generale. In Germania le risposte si sono principalmente distribuite tra “molto comunemente” (54%) e “in maniera variabile” (39%). Nessun parere è prevalso in Ungheria.

Pazienti sottoposti a trattamento antivirale

Complessivamente, in tutti e sei i Paesi la maggior parte dei partecipanti alle indagini rivolte ai MMG e agli specialisti epatologi/infettivologi (84% nei Paesi Bassi, 83% in Spagna, 65% nel Regno Unito, 64% in Ungheria, 48% in Italia e 38% in Germania) ha riferito che i pazienti sottoposti a trattamento antivirale sono solo raramente o non sono mai re-inviati alle cure del medico di medicina generale. Solo in Germania e in Italia la maggior parte dei MMG (75% e 57%, rispettivamente) ha indicato che questi pazienti sono molto comunemente re-inviati al medico di medicina generale (sebbene un quarto abbia selezionato “raramente o mai”). In Germania, nonostante il 44% degli specialisti abbia risposto che i pazienti sottoposti al trattamento sono ripresi in carico dal MMG solo raramente o mai, una percentuale analoga ha indicato che talvolta ciò avviene. In Italia, per l’80% degli specialisti la malattia non è mai gestita dal MMG se il paziente è sottoposto al trattamento, o lo è solo di rado: questa opinione contrasta con quanto riferito dai MMG (per il 57% di questi ultimi il re-invio di questi pazienti alla medicina generale è molto comune).

Pazienti con risposta virologica sostenuta grazie al trattamento

Nel Regno Unito, nonostante la divergenza di opinioni tra i MMG, la maggior parte dei partecipanti, complessivamente, ha riferito che il MMG riprende in carico il paziente molto comunemente in caso di risposta virologica sostenuta (RVS) in conseguenza del trattamento. Questa opinione è prevalsa anche in Germania (61%) e nei Paesi Bassi (49%), dove, tuttavia, il 42% ha dichiarato che i pazienti con queste caratteristiche sono solo saltuariamente affidati di nuovo alle cure del MMG. In Ungheria le risposte si sono distribuite tra “molto comunemente” e “raramente o mai”. In Italia, nonostante la risposta prevalente sia stata che questi pazienti sono molto comunemente re-inviati al MMG, un terzo ha risposto “raramente o mai”, e un quarto “in maniera variabile o non routinariamente”. I clinici si sono mostrati di parere diverso anche in Spagna: la metà dei partecipanti ha riportato che i pazienti con RVS sono solo raramente ripresi in carico dal MMG, secondo un terzo il re-invio di tali pazienti è molto comune e per il restante 17% è occasionale.

Pazienti che non rispondono al trattamento

Coloro che non rispondono al trattamento raramente/mai sono re-inviati alle cure del MMG. Questa è l’opinione prevalente in tutti i Paesi ad eccezione dell’Italia, dove il 44%, complessivamente (ma il 64% tra i MMG stessi), ha riportato che questi pazienti sono molto

comunemente affidati al MMG, e in Germania, dove i più hanno riferito che il re-invio al MMG è un'evenienza occasionale.

Tabella 21. Frequenza di re-invio al MMG dei i) pazienti, per i quali, dopo valutazione iniziale, è deciso che non debbano essere sottoposti a trattamento; ii) pazienti sottoposti a trattamento antivirale iii) pazienti con risposta virologica sostenuta dovuta al trattamento; iv) pazienti che non rispondono al trattamento.

Pazienti, che non devono essere sottoposti a trattamento						
L'opinione dei MMG	UK (n=10)	DE (n=4)	NL (n=9)	HU (n=1)	IT (n=14)	ES (n=2)
Molto comunemente	50%	50%	33%	100%	57%	50%
In modo variabile o non routinariamente	10%	50%	56%	0%	21%	0%
Raramente o mai	10%	0%	11%	0%	21%	50%
Non so	30%	0%	0%	0%	0%	0%
L'opinione degli specialisti	UK (n=10)	DE (n=9)	NL (n=22)	HU (n=10)	IT (n=9)	ES (n=4)
Molto comunemente	10%	56%	14%	20%	11%	0%
In modo variabile o non routinariamente	0%	33%	59%	30%	56%	100%
Raramente o mai	90%	0%	27%	30%	33%	0%
Non so	0%	11%	0%	20%	0%	0%
Risposte combinate	UK (n=20)	DE (n=13)	NL (n=31)	HU (n=11)	IT (n=23)	ES (n=6)
Molto comunemente	30%	54%	19%	27%	39%	17%
In modo variabile o non routinariamente	5%	39%	58%	27%	35%	67%
Raramente o mai	50%	0%	23%	27%	26%	17%
Non so	15%	8%	0%	18%	0%	0%
Pazienti sottoposti a trattamento						
L'opinione dei MMG	UK (n=10)	DE (n=4)	NL (n=9)	HU (n=1)	IT (n=14)	ES (n=2)
Molto comunemente	0%	75%	11%	0%	57%	0%
In modo variabile o non routinariamente	40%	0%	22%	0%	14%	0%
Raramente o mai	40%	25%	56%	100%	29%	100%
Non so	20%	0%	11%	0%	0%	0%
L'opinione degli specialisti	UK (n=10)	DE (n=9)	NL (n=22)	HU (n=10)	IT (n=9)	ES (n=4)
Molto comunemente	10%	0%	0%	10%	22%	25%
In modo variabile o non routinariamente	0%	44%	5%	0%	0%	0%
Raramente o mai	90%	44%	95%	60%	78%	75%
Non so	0%	11%	0%	30%	0%	0%
Risposte combinate	UK (n=20)	DE (n=13)	NL (n=31)	HU (n=11)	IT (n=23)	ES (n=6)
Molto comunemente	5%	23%	3%	9%	43%	17%
In modo variabile o non routinariamente	20%	31%	10%	0%	9%	0%
Raramente o mai	65%	38%	84%	64%	48%	83%
Non so	10%	8%	3%	27%	0%	0%
Pazienti con risposta virologica sostenuta dovuta al trattamento						
L'opinione dei MMG	UK (n=10)	DE (n=4)	NL (n=9)	HU (n=1)	IT (n=14)	ES (n=2)

Molto comunemente	10%	50%	22%	0%	57%	0%
In modo variabile o non routinariamente	30%	25%	56%	0%	14%	0%
Raramente o mai	20%	25%	11%	100%	29%	100%
Non so	40%	0%	11%	0%	0%	0%
L'opinione degli specialisti	UK (n=10)	DE (n=9)	NL (n=22)	HU (n=10)	IT (n=9)	ES (n=4)
Molto comunemente	70%	67%	59%	40%	22%	50%
In modo variabile o non routinariamente	10%	22%	36%	0%	44%	25%
Raramente o mai	10%	0%	5%	30%	33%	25%
Non so	10%	11%	0%	30%	0%	0%
Risposte combinate	UK (n=20)	DE (n=13)	NL (n=31)	HU (n=11)	IT (n=23)	ES (n=6)
Molto comunemente	40%	61%	49%	36%	44%	33%
In modo variabile o non routinariamente	20%	23%	42%	0%	26%	17%
Raramente o mai	15%	8%	6%	36%	30%	50%
Non so	25%	8%	3%	27%	0%	0%
Pazienti che non rispondono al trattamento						
L'opinione dei MMG	UK (n=10)	DE (n=4)	NL (n=9)	HU (n=1)	IT (n=14)	ES (n=2)
Molto comunemente	20%	50%	11%	0%	64 %	0%
In modo variabile o non routinariamente	20%	25%	44%	100%	21%	0%
Raramente o mai	20%	25%	22%	0%	14%	100%
Non so	40%	0%	22%	0%	0%	0%
L'opinione degli specialisti	UK (n=10)	DE (n=9)	NL (n=22)	HU (n=10)	IT (n=9)	ES (n=4)
Molto comunemente	10%	11%	0%	0%	11%	25%
In modo variabile o non routinariamente	0%	44%	0%	10%	33%	0%
Raramente o mai	90%	33%	100%	50%	55%	75%
Non so	0%	11%	0%	40%	0%	0%
Risposte combinate	UK (n=20)	DE (n=13)	NL (n=31)	HU (n=11)	IT (n=23)	ES (n=6)
Molto comunemente	15%	23%	3%	0%	44%	17%
In modo variabile o non routinariamente	10%	38%	13%	18%	26%	0%
Raramente o mai	55%	31%	77%	46%	30%	83%
Non so	20%	8%	7%	36%	0%	0%

5.5 L'invio dei pazienti dalle cure primarie alle cure specialistiche

5.5.1 L'invio dei pazienti dalle cure primarie alle cure specialistiche per il trattamento

IL PUNTO DI VISTA DEI SERVIZI DI DIAGNOSI

L'opinione dei medici di medicina generale

Tutti i pazienti sono inviati alle cure specialistiche per il trattamento e la gestione clinica da parte della maggioranza dei MMG in Italia, nel Regno Unito e in Ungheria (**Tabella 22**). Le risposte degli

altri tre Paesi si sono più o meno equamente suddivise tra coloro che hanno indicato che tutti i pazienti sono inviati per il trattamento allo specialista e coloro che hanno indicato che i pazienti da inviare alle cure di secondo livello sono scelti sulla base dell'utilizzo degli indicatori clinici. Gli indicatori clinici eventualmente utilizzati dai centri di screening per la selezione dei pazienti da inviare alle specialistiche sono descritti in **Tabella 23**.

L'opinione degli operatori dei centri di medicina prenatale

Tutti gli operatori dei centri di medicina prenatale in Ungheria, quasi tutti nel Regno Unito (88%), due terzi in Spagna (63%) e quasi la metà in Germania (53%) e in Italia (48%), hanno indicato che tutte le donne risultate positive per l'epatite B sono inviate alle cure specialistiche per il trattamento. Un terzo in Italia (36%) e nei Paesi Bassi (33%), e un quinto in Germania (22%) hanno dichiarato che le donne da inviare alle cure specialistiche sono selezionate sulla base degli indicatori clinici. L'invio è diretto secondo il parere di tutti gli operatori sanitari intervistati in Ungheria, e per la maggior parte degli intervistati nel Regno Unito (88%), dove, tuttavia, tre quarti hanno anche riferito che l'invio è verso lo specialista ginecologo, e in Germania (56%). In Italia e in Spagna non è emersa alcuna opinione prevalente circa i servizi ai quali le pazienti sono per lo più inviate. Nei Paesi Bassi, le pazienti sono inviate direttamente al ginecologo per la metà degli intervistati; le rimanenti risposte (escluse le "non so"), si sono equamente distribuite tra "passando per il MMG" e "direttamente alle cure specialistiche di secondo livello".

L'opinione degli operatori dei centri per la cura delle malattie sessualmente trasmesse

Tutti gli intervistati in Ungheria e in Italia, il 60% nel Regno Unito e il 50% nei Paesi Bassi hanno riferito che tutti i pazienti sono inviati dai centri MST alle cure specialistiche. In Spagna, mentre uno dei due intervistati ha dichiarato che tutti i pazienti sono inviati alle cure secondarie, l'altro ha riferito che l'invio del paziente è basato sui valori della carica virale.

La maggior parte nel Regno Unito (60%), in Germania (60%), in Ungheria (67%) e in Italia (anche se qui vi era un solo partecipante) ha indicato che tutti i pazienti con epatite cronica B o C sono direttamente inviati alle cure specialistiche di secondo livello. Tuttavia, un terzo in Ungheria e un quinto nel Regno Unito e in Germania hanno indicato che l'invio avviene passando per MMG. L'invio passando per il MMG è abbastanza comune nei Paesi Bassi (indicato dal 63% dei partecipanti).

IL PUNTO DI VISTA DEGLI SPECIALISTI

Ricevere i pazienti da medici di medicina generale è molto comune per la grande maggioranza degli specialisti nel Regno Unito (90%), in Germania (78%) e nei Paesi Bassi (68%), e per il 60% in Ungheria, il 50% in Spagna e il 44% in Italia. È interessante tuttavia notare che una percentuale significativa (da un terzo a quasi la metà) in Italia, Spagna, Ungheria e Paesi Bassi, ha indicato che i

pazienti sono loro inviati dai MMG non routinariamente, bensì in modo variabile. L'invio delle pazienti con epatite B cronica da parte dei centri di medicina prenatale e dai servizi per le tossicodipendenze è molto comune per gli specialisti nel Regno Unito e in Spagna, mentre per gli specialisti degli altri Paesi è variabile. L'invio da parte dei centri per la cura delle MST è apparentemente molto comune nel Regno Unito (60%), ma si tratta di un'evenienza rara nei Paesi Bassi (73%), in Ungheria (60%) e in Germania (56%). Nessuna opinione è prevalsa tra gli specialisti in Italia. In Germania, oltre la metà (56%) ha indicato che i pazienti quasi mai sono inviati alla loro attenzione da parte dei servizi pubblici per le tossicodipendenze, dei centri per le MST e dei centri di medicina prenatale.

Tabella 22. Invio dei pazienti con neo-diagnosi di epatite B o C cronica verso le cure specialistiche da parte dei centri di screening: il punto di vista degli operatori delle cure primarie e degli specialisti.

Il punto di vista dei servizi di diagnosi						
Invio dei pazienti con epatite B/C cronica da parte dei MMG	UK (n=10)	DE (n=4)	NL (n=9)	HU (n=1)	IT (n=14)	ES (n=2)
Tutti i pazienti	60%	50%	44%	100%	71%	50%
Una selezione sulla base degli indicatori clinici	20%	50%	56%	0%	29%	50%
Non so	20%	0%	0%	0%	0%	0%
Invio delle donne con epatite B cronica da parte degli operatori dei centri di medicina prenatale	UK (n=8)	DE (n=36)	NL (n=6)	HU (n=4)	IT (n=25)	ES (n=8)
Tutte le donne	88%	53%	17%	100%	48%	63%
Una selezione sulla base degli indicatori clinici	0%	22%	33%	0%	36%	13%
Nessuna	0%	0%	17%	0%	0%	0%
Non so	13%	25%	33%	0%	16 %	25%
Invio dei pazienti con epatite B/C cronica da parte dei centri MST	UK (n=10)	DE (n=5)	NL (n=8)	HU (n=3)	IT (n=1)	ES (n=2)
Tutti i pazienti	60%	40%	50%	100%	100%	50%
Una selezione sulla base degli indicatori clinici	0%	0%	13%	0%	0%	50%
Invio allo specialista passa da un altro servizio	10%	0%	25%	0%	0%	0%
Non so	30%	60%	13%	0%	0%	0%
Invio da parte dei centri di medicina prenatale	UK (n=8)	DE (n=36)	NL (n=6)	HU (n=4)	IT (n=25)	ES (n=8)
Invio diretto al ginecologo	75%	22%	50%	0%	36%	25%
Invio diretto allo specialista	88%	56%	33%	100%	28%	38%
Invio allo specialista passando dal MMG	13%	22%	33%	25%	36%	25%
Invio allo specialista passando da un altro servizio	0%	0%	0%	0%	4%	13%
Non so	0%	17%	17%	0%	4%	0%
Invio da parte dei centri MST	UK (n=10)	DE (n=5)	NL (n=8)	HU (n=3)	IT (n=1)	ES (n=2)
Invio diretto allo specialista	60%	60%	13%	67%	100%	50%
Invio allo specialista passando dal MMG	20%	20%	63%	33%	0%	50%
Invio allo specialista passando da un altro servizio	0%	0%	13%	0%	0%	0%
Non so	20%	20%	13%	0%	0%	0%

Frequenza di invio dei pazienti da parte dei centri di diagnosi secondo gli specialisti						
	UK (n=10)	DE (n=9)	NL (n=22)	HU (n=10)	IT (n=9)	ES (n=4)
Dai medici di medicina generale						
Molto comunemente	90%	78%	68%	60%	44%	50%
In modo variabile o non routinariamente	0%	11%	32%	40%	56%	50%
Raramente o mai	0%	11%	0%	0%	0%	0%
Non so	10%	0%	0%	0%	0%	0%
Dai servizi per le tossicodipendenze						
Molto comunemente	60%	33%	32%	0%	33%	75%
In modo variabile o non routinariamente	30%	11%	41%	60%	33%	25%
Raramente o mai	0%	56%	27%	20%	33%	0%
Non so	10%	0%	0%	20%	0%	0%
Dai centri di medicina prenatale						
Molto comunemente	70%	0%	23%	10%	22%	50%
In modo variabile o non routinariamente	20%	44%	59%	30%	33%	0%
Raramente o mai	0%	56%	14%	50%	44%	50%
Non so	10%	0%	5%	10%	0%	0%
Dai centri per la cura delle malattie sessualmente trasmesse						
Molto comunemente	60%	11%	9%	0%	22%	25%
In modo variabile o non routinariamente	30%	33%	14%	20%	33%	50%
Raramente o mai	0%	56%	73%	60%	44%	25%
Non so	10%	0%	5%	20%	0%	0%
Dai servizi delle cure primarie						
Molto comunemente	10%	33%	32%	0%	0%	0%
In modo variabile o non routinariamente	30%	44%	45%	30%	33%	50%
Raramente o mai	50%	22%	23%	60%	67%	25%
Non so	10%	0%	0%	10%	0%	25%

MMG: medico di medicina generale; MST: malattie sessualmente trasmesse

Tabella 23. Indicatori clinici eventualmente utilizzati per la selezione dei pazienti da inviare alle cure specialistiche da parte dei servizi/centri di screening.

MMG	UK (n=2)	DE (n=2)	NL (n=5)	IT (n=4)	ES (n=1)
Carica virale	100%	100%	20%	75%	100%
HBeAg	50%	100%	80%	50%	100%
ALT	100%	50%	80%	50%	100%
Altro: Terapia sostitutiva stabilizzata in pazienti tossicodipendenti (UK); HCV: RNA dell'HCV e talvolta ALT. HBV: HBeAg e ALT (NL); Speranza di vita alla nascita, età, comorbidità (IT)	50%	0%	20%	25%	0%
MPN	UK (n=0)	DE (n=8)	NL (n=2)	IT (n=9)	ES (n=1)
Carica virale	-	38%	50%	56%	100%
HBeAg	-	63%	100%	67%	100%
ALT	-	0%	0%	67%	0%
Non so	-	38%	0%	11%	0%

MST	UK (n=0)	DE (n=0)	NL (n=1)	IT (n=0)	ES (n=1)
Carica virale	-	-	-	-	100%
HBeAg	-	-	-	-	-
ALT	-	-	-	-	-
Altro	-	-	100%	-	-

MMG: medico di medicina generale; MPN: medicina prenatale; MST: malattie sessualmente trasmesse

5.5.2 L'erogazione del counselling post-test

I medici di medicina generale

Tutti i medici in Germania e in Spagna e la quasi totalità (93%) in Italia e nei Paesi Bassi, forniscono sistematicamente servizi di counselling per un corretto stile di vita e per la prevenzione del contagio ai contatti (**Tabella 24**). Anche l'unico partecipante per l'Ungheria ha indicato che i MMG effettuano molto comunemente il counselling per i pazienti HBV o HCV positivi. Nel Regno Unito, nonostante la metà abbia indicato che i MMG effettuano molto comunemente interventi di counselling, quasi un terzo ha riferito che ciò avviene soltanto occasionalmente. La maggior parte dei MMG in tutti i Paesi, eccetto che nei Paesi Bassi, invia i propri pazienti risultati positivi per epatite B o C cronica anche ad altri servizi affinché ricevano il counselling anche da altre figure professionali. L'invio occasionale ad altri servizi sanitari per l'erogazione di interventi di counselling avviene secondo la maggior parte dei MMG nei Paesi Bassi (56%), e per un quinto nel Regno Unito e in Italia. In Spagna, nel Regno Unito e in Germania i pazienti sono inviati dai MMG principalmente ai gastroenterologi/epatologi. In Italia gli specialisti infettivologi (79%) e gastroenterologi/epatologi (71%) sono stati quelli più frequentemente citati. Nei Paesi Bassi, i medici inviano i pazienti a una gamma di servizi, compresi gli specialisti in malattie infettive (67%), distretti sanitari (56%) e gastroenterologi/epatologi (44%). In Ungheria i risultati suggeriscono che i pazienti sono inviati ai distretti sanitari perché ricevano interventi di counselling.

Centri di medicina prenatale

Per quanto riguarda gli operatori dei centri di medicina prenatale, in Italia e in Spagna essi sono coinvolti nel counselling delle donne in gravidanze che risultano positive al test di screening per l'epatite B. I risultati della nostra indagine suggeriscono che sono coinvolti nel counselling anche nel Regno Unito e in Germania. Nei Paesi Bassi e in Ungheria, le risposte dei partecipanti si sono invece equamente divise tra "sì" e "no". In tutti i Paesi, eccezion fatta per i Paesi Bassi, l'invio delle pazienti ad altri centri perché ricevano counselling in caso di risultato positivo del test di screening avviene prima del parto. Nei Paesi Bassi due terzi degli operatori sanitari ha indicato che le pazienti ricevono counselling prima del parto, per gli altri il counselling è fornito dopo il parto. Nei Paesi

Bassi, i centri principalmente responsabili per il counselling sono rappresentati dai distretti sanitari (indicati dall'83%), anche se i MMG sono stati indicati da due terzi dei partecipanti all'indagine e gli specialisti da un terzo. Nel Regno Unito la responsabilità del counselling è condivisa tra gli specialisti infettivologi e gastroenterologi e gli operatori dei centri di medicina prenatale, ma non con i medici di medicina generale o dei distretti. In Germania, anche se il 48% ha indicato che il counselling per le donne in gravidanza risultate positive per l'HBsAg è fornito dai gastroenterologi/epatologi e il 44% dagli specialisti in malattie infettive, la responsabilità principale sembra essere dei centri di medicina prenatale (indicati da due terzi degli intervistati). In Ungheria, sembra chela fornitura del counselling post-test spetti ai gastroenterologi/epatologi (indicati dalla metà dei partecipanti). In Spagna le donne ricevono il counselling post-test principalmente nei centri di medicina prenatale, anche se le attività di counselling possono essere svolte dai MMG, dai gastroenterologi/epatologi o nei distretti. In Italia la responsabilità è condivisa tra i centri di medicina prenatale e i medici specialisti, con scarso coinvolgimento dei MMG o dei distretti socio-sanitari. Le donne in gravidanza positive per l'HBsAg sono infatti inviate dai centri di medicina prenatale essenzialmente dal medico infettivologo (secondo il 52% degli intervistati) oppure dal gastroenterologo/epatologo (44%).

Centri per la cura delle malattie sessualmente trasmesse

Nel Regno Unito i centri per la cura delle malattie sessualmente trasmesse sono generalmente coinvolti nelle attività di counselling dei pazienti con nuova diagnosi di epatite virale cronica (sono stati indicati dall'80% dei partecipanti al questionario MST), anche se anche altri servizi sono stati identificati come quelli aventi la responsabilità del servizio di counselling. Al contrario, i centri MST non sono generalmente coinvolti nelle attività di counselling in Germania, dove invece i servizi sanitari in cui è fatta la richiesta per il test di screening, i medici infettivologi e gli specialisti in dermatologia e venereologia sono stati identificati come responsabili. Tre quarti dei partecipanti nei Paesi Bassi hanno identificato il distretto come il servizio responsabile dell'erogazione del counselling post-test, mentre i centri MST sembrano essere meno coinvolti. In Ungheria, il counselling è fornito essenzialmente dagli specialisti, e anche qui il ruolo dei centri MST sembra essere inferiore. In Italia i pazienti sono inviati dai centri MST principalmente ai gastroenterologi/epatologi. In Spagna, mentre alcuni centri MST forniscono attività di counselling, altri inviano per il counselling il paziente allo specialista infettivologo.

Il parere degli specialisti

L'opinione della maggior parte degli specialisti in tutti e sei i Paesi è che la responsabilità principale del servizio di counselling è dei gastroenterologi/epatologi. Tuttavia, una percentuale significativa nei Paesi Bassi, Italia e Spagna ha identificato anche altri servizi come responsabili: distretti socio-

sanitari nei Paesi Bassi (27%), gli specialisti in malattie infettive in Italia (22%) e i medici di medicina generale in Italia (22%) e in Spagna (50%).

Tabella 24. Frequenza delle attività di counselling per i pazienti con nuova diagnosi di epatite virale cronica (risposte fornite da MMG, operatori dei centri di medicina prenatale e operatori dei centri per la cura delle malattie sessualmente trasmesse) e servizi di competenza per le attività di counselling secondo il parere degli operatori dei centri di medicina prenatale, degli operatori dei centri per la cura delle malattie sessualmente e degli specialisti.

Frequenza delle attività di counselling post-test da parte dei MMG						
	UK (n=10)	DE (n=4)	NL (n=9)	HU (n=1)	IT (n=14)	ES (n=2)
Sempre	40%	50%	56%	0%	21%	100%
Spesso	10%	50%	33%	100%	71%	0%
Talvolta	30%	0%	11%	0%	7%	0%
Raramente o mai	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Non so	20%	0%	0%	0%	0%	0%
Invio ad altri centri per il counselling da parte dei MMG						
Sì	60%	100%	44%	100%	79%	100%
Talvolta	20%	0%	56%	0%	21%	0%
Raramente o mai	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Non so	20%	0%	0%	0%	0%	0%
Centri/professionisti ai quali i pazienti sono inviati dal MMG						
	UK (n=8)	DE (n=4)	NL (n=9)	HU (n=1)	IT (n=14)	ES (n=2)
Gastroenterologi/Epatologi	88%	75%	44%	0%	71%	100%
Specialisti infettivologi	38%	25%	67%	0%	79%	0%
ASL/distretti	10%	0%	56%	100%	14%	0%
Frequenza delle attività di counselling post-test da parte degli operatori dei centri di medicina prenatale						
	UK (n=8)	DE (n=35)	NL (n=6)	HU (n=4)	IT (n=24)	ES (n=8)
Sì	63%	57%	50%	50%	83%	100%
No	25%	6%	50%	50%	8%	0%
Non so	13%	37%	0%	0%	8%	0%
Invio ad altri centri per il counselling da parte dei centri di medicina prenatale*						
	UK (n=8)	DE (n=36)	NL (n=6)	HU (n=4)	IT (n=25)	ES (n=8)
Sì, principalmente prima del parto	87%	50%	67%	75%	92%	63%
Sì, principalmente dopo il parto	0%	19%	33%	25%	0%	38%
No	13%	0%	0%	0%	25%	0%
Non so	0%	31%	0%	0%	4%	0%
Centri/professionisti ai quali i pazienti sono inviati dal ginecologo						
	UK (n=7)	DE (n=25)	NL (n=6)	HU (n=4)	IT (n=23)	ES (n=8)
Gastroenterologi/Epatologi	86%	48%	17%	100%	44%	25%
Specialisti infettivologi	57%	44%	17%	25%	52%	0%
ASL/distretti	14%	4%	8%	0%	30%	13%
MMG	0%	16%	67%	0%	4%	50%
Ginecologi	57%	12%	33%	0%	9%	38%
Altri	0%	0%	0%	0%	4%	13%
Centri responsabili per l'erogazione di attività di counselling post-test secondo il parere degli OS-MPN						
	UK (n=8)	DE (n=36)	NL (n=6)	HU (n=4)	IT (n=25)	ES (n=8)
MMG	0%	0%	0%	0%	4%	25%
Distretti/ASL	0%	6%	33%	25%	12%	0%
Specialisti infettivologi	25%	8%	17%	0%	20%	0%
Gastroenterologi/Epatologi	25%	14%	17%	50%	12%	0%
Ostetriche	13%	0%	17%	0%	4%	25%

Ginecologi	13%	67%	0%	25%	36%	50%
Altri	25%	3%	17%	0%	4%	0%
Non so	0%	3%	0%	0%	8%	0%
Frequenza delle attività di counselling post-test da parte degli OS-MST						
	UK (n=10)	DE (n=5)	NL (n=8)	HU (n=3)	IT (n=1)	ES (n=2)
Sì	80%	20%	50%	33%	100%	50%
No	20%	0%	50%	67%	0%	50%
Non so	0%	80%	0%	0%	0%	0%
Centri responsabili per l'erogazione di attività di counselling post-test secondo il parere degli OS-MST						
	UK (n=10)	DE (n=5)	NL (n=8)	HU (n=3)	IT (n=1)	ES (n=2)
MMG	10%	0%	0%	0%	0%	0%
Distretti/ASL	0%	0%	75%	0%	0%	0%
Specialisti infettivologi	20%	20%	0%	67%	0%	50%
Gastroenterologi/Epatologi	20%	0%	0%	33%	100%	0%
Centri per la cura delle MST	30%	0%	0%	0%	0%	50%
Altro	0%	40%	0%	0%	0%	0%
Non so	0%	20%	0%	0%	0%	0%
L'operatore sanitario che ha richiesto il test/ tutte le precedenti	20%	20%	25%	0%	0%	0%
Centri responsabili per l'erogazione di attività di counselling post-test secondo il parere degli specialisti						
	UK (n=9)	DE (n=10)	NL (n=22)	HU (n=10)	IT (n=9)	ES (n=4)
MMG	0%	11%	9%	0%	22%	50%
Distretti/ASL	0%	0%	27%	0%	0%	0%
Specialisti infettivologi	0%	11%	5%	10%	22%	0%
Gastroenterologi/Epatologi	90%	67%	50%	90%	56%	50%
Altro	10%	0%	5%	0%	0%	0%
Non so	0%	11%	5%	0%	0%	0%

MMG: medico di medicina generale; MPN: centri di medicina prenatale; MST: malattie sessualmente trasmesse; OS: operatori sanitari

*La domanda è stata rivolta solamente a chi in precedenza aveva indicato l'esistenza di programmi di screening per l'epatite B per le donne in gravidanza

5.5.3 Screening dei conviventi/partner sessuali dei pazienti affetti da epatite virale cronica

Nel Regno Unito, sottoporre a test di screening i contatti familiari e i partner sessuali dei pazienti affetti da epatite B cronica è pratica molto comune negli ambulatori per la cura delle malattie MST e nei centri specialistici (**Tabella 25**). Al contrario non sembra pratica comune da parte dei medici di medicina generale. Per quanto riguarda lo screening dei contatti dei pazienti affetti da epatite C cronica, sono state date risposte contrastanti da parte degli infettivologi, gastroenterologi, epatologi e dagli specialisti che lavorano nei centri per la cura delle MST, mentre i medici di medicina generale (60%) hanno dichiarato di non sapere indicare la frequenza con cui viene proposto ai contatti dei pazienti di sottoporsi a test di screening.

In Germania i contatti dei pazienti con epatite B o C cronica sono spesso sottoposti a test di screening da parte dei MMG e degli specialisti gastroenterologi/epatologi ed infettivologi. Tra i fornitori delle cure prenatali, oltre un terzo (39%) ha riportato che i servizi MPN sono coinvolti nello

screening dei contatti delle donne identificate come portatrici del virus HBV in gravidanza, tuttavia una percentuale significativa (42%) ha risposto “non so”.

Nei Paesi Bassi, lo screening dei contatti dei pazienti HBV-positivi sembra essere pratica comune tra i medici di medicina generale, tra gli operatori sanitari che lavorano nei centri di medicina prenatale e tra gli specialisti: più di due terzi dei partecipanti all'indagine, eccezion fatta per gli operatori sanitari dei centri MST (13%), hanno riferito che il test di screening è offerto a tutti i contatti dei pazienti affetti da epatite B cronica. Non è così per i contatti dei pazienti con epatite C cronica, che vengono sottoposti abitualmente a test di screening solo per il 56% dei medici di medicina generale e il 41% degli specialisti, ma per nessuno degli operatori dei centri per la cura delle MST.

Lo screening dei conviventi e dei partner sessuali dei pazienti con epatite virale cronica (B o C) è frequentemente praticato secondo la maggioranza degli intervistati in Ungheria e Italia.

In Spagna, lo screening di tutti i conviventi/partner sessuali dei pazienti positivi per HBV è raccomandato dalla maggior parte degli specialisti (75%), dalla metà dei medici di medicina generale e dei professionisti dei centri per la cura delle MST intervistati, ma solo dal 38% degli operatori dei centri di medicina prenatale, e sembra essere principalmente responsabilità degli specialisti. Per quanto riguarda la ricerca dei contatti dei pazienti con epatite C cronica sono state date risposte divergenti in tutti i gruppi professionali intervistati.

Tabella 25. Screening dei conviventi/partner sessuali dei pazienti affetti da epatite B o C cronica.

Screening dei conviventi/partner sessuali dei pazienti affetti da epatite B cronica		UK (n=10)	DE (n=4)	NL (n=9)	HU (n=1)	IT (n=14)	ES (n=2)
MMG	Sì, tutti i conviventi/partner sessuali	40%	100%	89%	100%	93%	50%
	Sì, alcuni conviventi/partner sessuali	10%	0%	11%	0%	0%	0%
	No	0%	0%	0%	0%	7%	50%
	Non so	50%	0%	0%	0%	0%	0%
		UK (n=8)	DE (n=36)	NL (n=6)	HU (n=4)	IT (n=25)	ES (n=8)
Centri medicina prenatale	Sì, tutti i conviventi/partner sessuali	25%	39%	66%	75%	60%	37.5%
	Sì, alcuni conviventi/partner sessuali	12.5%	5%	0%	0%	8%	0%
	No	12.5%	14%	17%	25%	16%	12.5%
	Non so	50%	42%	17%	0%	16%	50%
		UK (n=10)	DE (n=5)	NL (n=8)	HU (n=3)	IT (n=1)	ES (n=2)
Centri MST	Sì, tutti i conviventi/partner sessuali	100%	40%	12.5%	67%	100%	50%
	Sì, alcuni conviventi/partner sessuali	0%	20%	50%	0%	0%	0%
	No	0%	0%	12.5%	0%	0%	50%
	Non so	0%	40%	25%	33%	0%	0%
		UK (n=10)	DE (n=9)	NL (n=22)	HU (n=10)	IT (n=9)	ES (n=4)
Medici specialisti	Sì, tutti i conviventi/partner sessuali	70%	89%	82%	70%	89%	75%

	Sì, alcuni conviventi/partner sessuali	20%	0%	18%	0%	11%	25%
	No	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Non so	10%	11%	0%	30%	0%	0%
Screening dei conviventi/partner sessuali dei pazienti affetti da epatite C cronica		UK (n=10)	DE (n=4)	NL (n=9)	HU (n=1)	IT (n=14)	ES (n=2)
MMG	Sì, tutti i conviventi/partner sessuali	20%	100%	56%	100%	72%	50%
	Sì, alcuni conviventi/partner sessuali	10%	0%	11%	0%	7%	0%
	No	20%	0%	11%	0%	7%	50%
	Non so	60%	0%	22%	0%	14%	0%
		UK (n=10)	DE (n=5)	NL (n=8)	HU (n=3)	IT (n=1)	ES (n=2)
Centri MST	Sì, tutti i conviventi/partner sessuali	30%	40%	0%	67%	100%	50%
	Sì, alcuni conviventi/partner sessuali	40%	0%	50%	0%	0%	0%
	No	0%	20%	12.5%	0%	0%	50%
	Non so	30%	40%	37.5%	33%	0%	0%
		UK (n=10)	DE (n=9)	NL (n=22)	HU (n=10)	IT (n=9)	ES (n=4)
Medici specialisti	Sì, tutti i conviventi/partner sessuali	10%	78%	41%	70%	78%	75%
	Sì, alcuni conviventi/partner sessuali	50%	11%	27%	0%	22%	25%
	No	30%	0%	23%	10%	0%	0%
	Non so	10%	11%	9%	20%	0%	0%

MMG: medici di medicina generale; MST: malattie sessualmente trasmesse

La responsabilità per la vaccinazione dei contatti dei pazienti con epatite B cronica è dei distretti sanitari in Italia e nei Paesi Bassi, dei medici di medicina generale in Gran Bretagna e in Spagna, ed è condivisa tra i distretti sanitari e i MMG in Germania e in Ungheria.

Nelle figure 7-12 è sintetizzato in un diagramma di flusso il percorso assistenziale dei pazienti con nuova diagnosi di epatite virale cronica per ciascuno dei sei paesi dell'UE oggetto dello studio.



Figura 7. Il percorso assistenziale dopo la diagnosi nel Regno Unito.

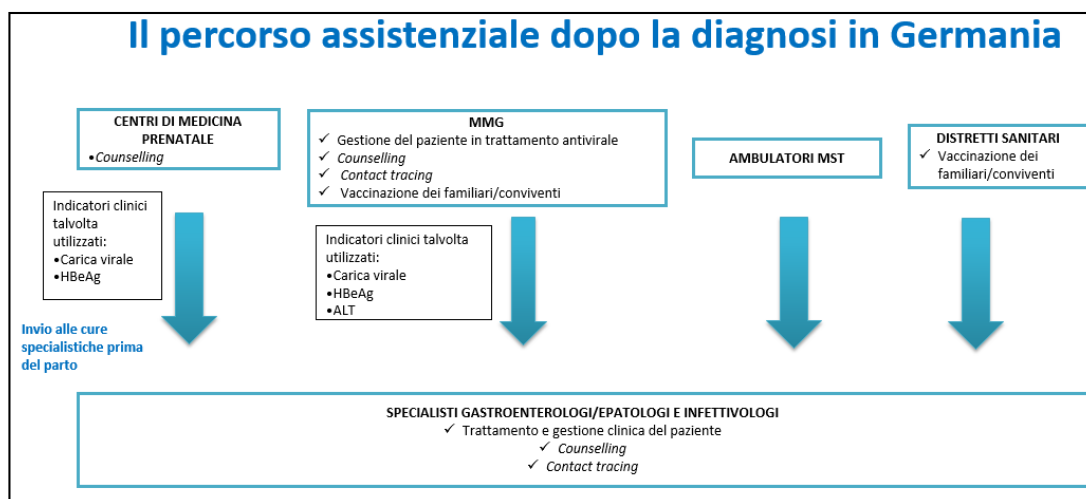


Figura 8. Il percorso assistenziale dopo la diagnosi in Germania.

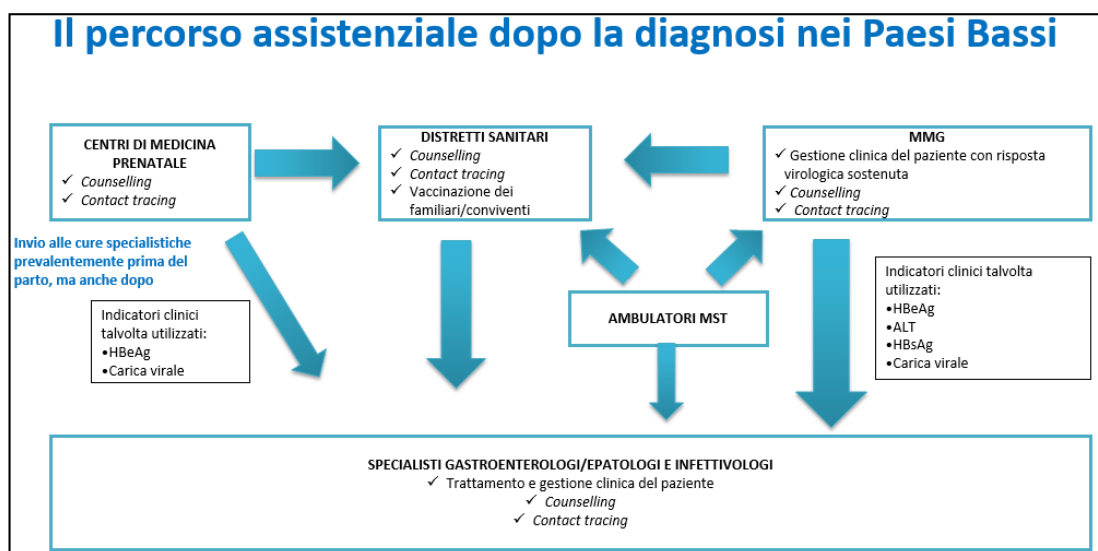


Figura 9. Il percorso assistenziale dopo la diagnosi nei Paesi Bassi.

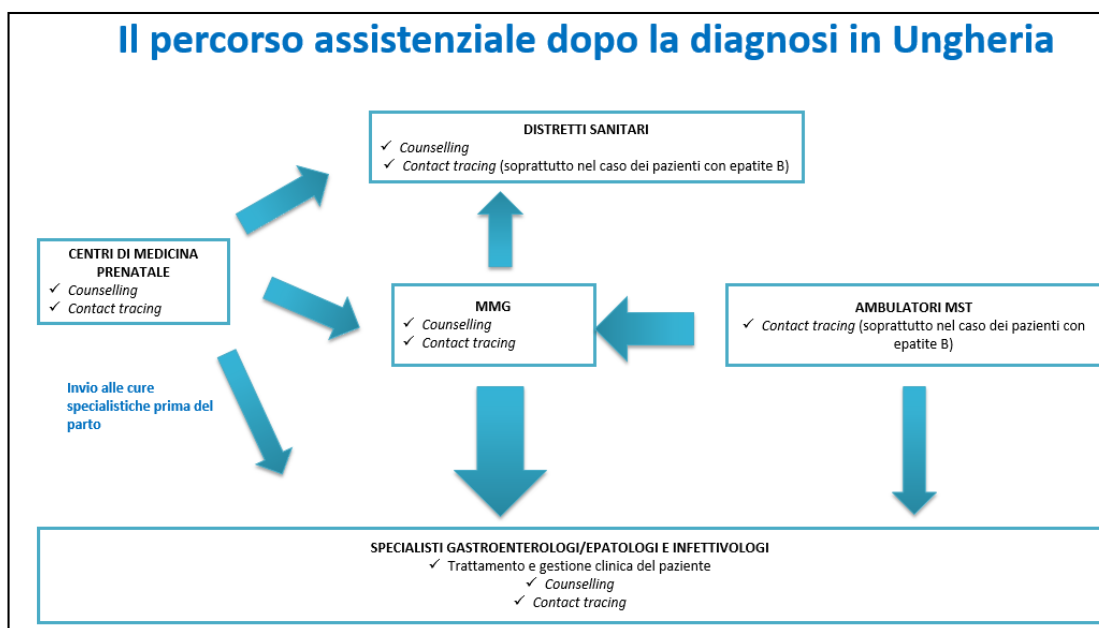


Figura 10. Il percorso assistenziale dopo la diagnosi in Ungheria.

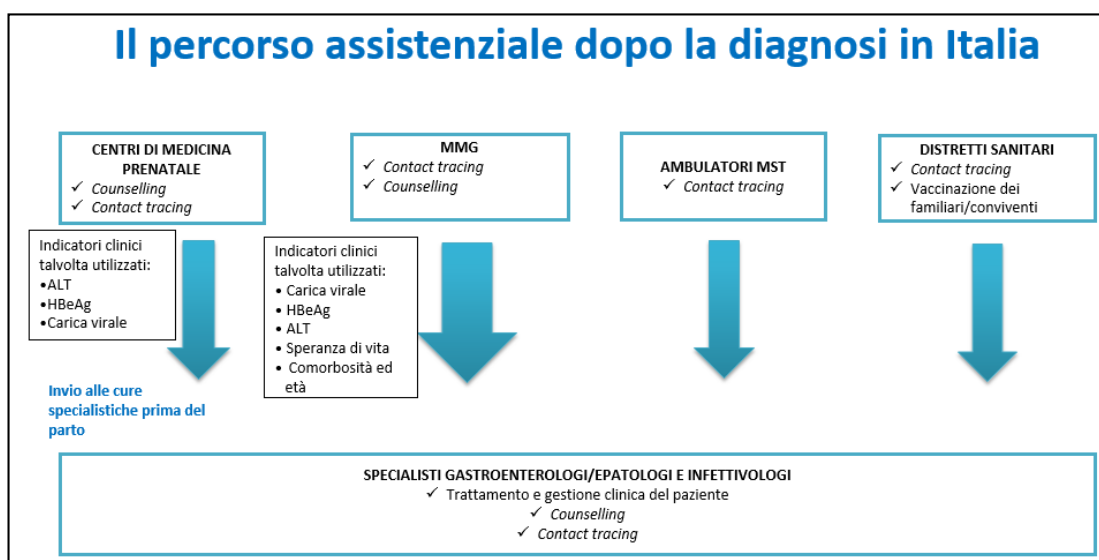


Figura 11. Il percorso assistenziale dopo la diagnosi in Italia.

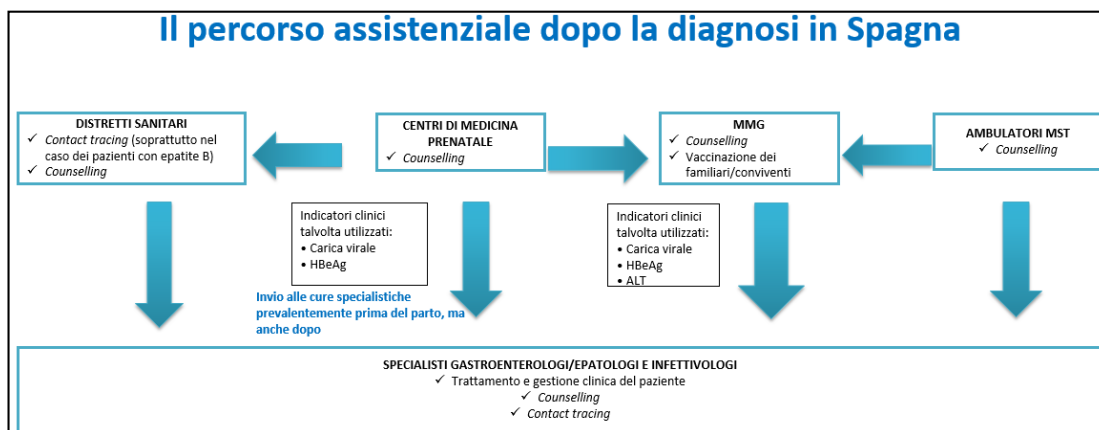


Figura 12. Il percorso assistenziale dopo la diagnosi in Spagna.

5.6 L'offerta della vaccinazione anti-HBV ai gruppi a rischio per l'epatite B

Qui di seguito sono riportate le opinioni degli esperti circa l'offerta della vaccinazione anti-HBV ai gruppi a rischio per l'epatite B, in caso di risultato del test di screening per l'epatite B negativo.

Tossicodipendenti

La maggior parte dei partecipanti nel Regno Unito (81%), in Spagna (73%) e in Italia (56%), ma meno della metà nei Paesi Bassi (45%), ha riferito che il vaccino anti-epatite B è offerto comunemente ai consumatori di droghe per via endovenosa (**Tabella 26**). In Germania, la maggior parte degli operatori sanitari (53%) ha riferito che la vaccinazione contro l'epatite B è offerta ai tossicodipendenti occasionalmente. In Ungheria nessuno ha riferito che la vaccinazione contro l'epatite B è offerta comunemente agli utilizzatori di droghe per via iniettiva: per un terzo degli intervistati (2/6) ciò si verifica talvolta, mentre la metà ha risposto "non so".

Soggetti dediti alla prostituzione

Più di due terzi degli operatori sanitari nel Regno Unito (71%), quasi due terzi nei Paesi Bassi (65%) e poco più della metà in Spagna (55%) hanno riferito che la vaccinazione contro l'epatite B viene offerta comunemente ai soggetti dediti alla prostituzione. L'opinione in Germania e in Italia si è divisa tra chi ha risposto "frequentemente" e chi "talvolta". In Ungheria nessuno ha riferito che la vaccinazione contro l'epatite B è offerta in maniera sistematica: per la metà (3/6) la vaccinazione è talvolta offerta a questa categoria a rischio; un terzo (2/6) ha risposto "non so".

Pazienti HIV-positivi

La maggior parte in Spagna (82%), nel Regno Unito (72%), in Italia (61%) e nei Paesi Bassi (59%) ha indicato che i pazienti HIV-positivi sono sistematicamente vaccinati contro l'epatite B. In Germania poco meno della metà degli intervistati (47%) è stata dello stesso avviso; circa un terzo (35%) ha selezionato "talvolta". Per quanto riguarda l'Ungheria, metà degli operatori sanitari intervistati non era sicura (3/6), le risposte degli altri tre operatori sanitari si sono equamente distribuite tra le altre opzioni ("sì, frequentemente", "talvolta", "no").

Pazienti HCV positivi

La maggioranza degli intervistati in tutti i paesi, ma soprattutto in Spagna (80%) e nel Regno Unito (61%), ha riferito che la vaccinazione contro l'epatite B è offerta di routine ai pazienti con epatite C cronica. Tuttavia percentuali significative di intervistati in Germania (36%), nei Paesi Bassi (26%), in Italia (25%), in Ungheria (23%), ma anche nel Regno Unito (28%), hanno indicato che i pazienti HCV-positivi sono vaccinati contro l'epatite B solo raramente. Una minoranza in tutti i Paesi tranne che in Spagna ha invece indicato che questi pazienti non sono mai vaccinati contro l'epatite B.

I richiedenti asilo politico provenienti da regioni endemiche per l'epatite B

Più della metà degli intervistati nei Paesi Bassi (60%), il 44% in Germania e il 40% in Ungheria e in Spagna, hanno riferito che i richiedenti asilo politico sono comunemente vaccinati contro l'epatite B, in caso di risultato del test di screening per l'epatite B negativo. Tuttavia, secondo il 20% degli intervistati in Ungheria, il 18% in Italia, il 15% nel Regno Unito e l'11% in Germania la vaccinazione non è loro offerta. Inoltre, in tutti i Paesi ad eccezione dell'Ungheria percentuali rilevanti di esperti-quasi due terzi in Italia (64%), il 60% in Spagna, un quarto nel Regno Unito (23%) e un quinto in Germania (22%) e nei Paesi Bassi (20%) – hanno dichiarato di essere incerti circa le pratiche vaccinali dei richiedenti asilo politico provenienti da regioni endemiche per l'epatite B.

Migranti provenienti da regioni endemiche per l'epatite B

Solo in Spagna la maggior parte dei partecipanti (46%) ha riportato che dopo il test di screening per l'epatite B, in caso di risultato negativo del test, i migranti provenienti da regioni endemiche per l'epatite B sono comunemente vaccinati contro l'HBV. La maggioranza in Italia (56%), in Ungheria (50%) e in Germania (44%) ha riportato che la vaccinazione viene talvolta effettuata. Nel Regno Unito le risposte degli esperti si sono equamente suddivise tra “comunemente” e “talvolta”. Nei Paesi Bassi metà dei partecipanti ha riportato che i migranti non sono vaccinati in caso di risultato negativo del test di screening.

I familiari/partner sessuali dei pazienti affetti da epatite B

In tutti e sei i Paesi la maggioranza ha riferito che la vaccinazione è comunemente offerta ai familiari/partner sessuali dei pazienti affetti da epatite B: l'81% in Spagna, il 74% nel Regno Unito, il 73% nei Paesi Bassi, il 72% in Ungheria, il 61% in Italia, ma meno della metà (47%) in Germania. Tuttavia circa un quinto dei professionisti intervistati in Italia e in Germania ha risposto “non so”.

Operatori sanitari

Tutti, o quasi tutti, nei sei Paesi oggetto della nostra indagine hanno indicato che la vaccinazione contro l'epatite B è offerta comunemente agli operatori sanitari: il 100% in Spagna e in Ungheria, l'80% nei Paesi Bassi e in Italia, insieme ai due terzi (64%) dei professionisti in Germania. Nel Regno Unito le risposte si sono distribuite tra “comunemente” (57%) e “talvolta” (43%).

Donne in gravidanza

Le donne in gravidanza sottoposte al test di screening per l'infezione da epatite B e risultate negative non vengono vaccinate dopo il parto: questo è stato dichiarato dalla maggioranza nel Regno Unito (83%), nei Paesi Bassi (69%), in Ungheria (67%), in Italia (66%) e, in misura minore, anche dai professionisti in Spagna (47%) e in Germania (44%).

Tabella 26. Pratiche vaccinali nei confronti dei sottogruppi di popolazione sottoposti a test di screening per l'epatite B.

Regno Unito					
	Sì, comunemente	Talvolta	No	Non so	Raccomandato
Tossicodipendenti (n=26; OSP= 27%)	81%	19%	0%	0%	Sì
Prostitute (n=24; OSP =29%)	71%	17%	4%	8%	Sì
Pazienti affetti da HIV (n=25; OSP =32%)	72%	16%	0%	12%	Sì
Pazienti affetti da epatite C (n=36; OSP =22%)	61%	28%	3%	8%	Sì
Richiedenti asilo politico (n=13; OSP =54%)	0%	62%	15%	23%	-
Migranti (n=25; 32%)	36%	36%	12%	16%	Sì
Contatti dei pazienti affetti da epatite B (n=38; OSP=21%)	74%	18%	3%	5%	Sì
Operatori sanitari (n=7; OSP=100%)	57%	43%	0%	0%	Sì
Donne in gravidanza (n=17; OSP=53%)	12%	0%	83%	6%	-
Germania					
	Sì, comunemente	Talvolta	No	Non so	Raccomandato
Tossicodipendenti (n=19; OSP=53%)	26%	53%	5%	16%	Sì
Prostitute (n=15; OSP=47%)	40%	40%	7%	13%	Sì
Pazienti affetti da HIV (n=17; OSP=53%)	47%	35%	6%	12%	Sì
Pazienti affetti da epatite C (n=28; OSP=39%)	46%	36%	7%	11%	Sì
Richiedenti asilo politico (n=9; OSP=55%)	44%	22%	11%	22%	-
Migranti (n=16; OSP=50%)	25%	44%	13%	19%	Sì
Contatti dei pazienti affetti da epatite B (n=45; OSP=27%)	47%	24%	9%	20%	Sì
Operatori sanitari (n=11; OSP=100%)	64%	27%	0%	9%	Sì
Donne in gravidanza (n=48; OSP=27%)	17%	21%	44%	19%	-
Paesi Bassi					
	Sì, comunemente	Talvolta	No	Non so	Raccomandato
Tossicodipendenti (n=20; OSP=30%)	45%	30%	10%	15%	Sì
Prostitute (n=20; OSP=30%)	65%	15%	0%	20%	Sì
Pazienti affetti da HIV (n=22; 32%)	59%	27%	5%	9%	Sì
Pazienti affetti da epatite C (n=43; OSP=14%)	47%	26%	14%	14%	Sì
Richiedenti asilo politico (n=10; OSP=60%)	60%	20%	0%	20%	-
Migranti (n=18; OSP=33%)	6%	17%	50%	28%	-
Contatti dei pazienti affetti da epatite B (n=51; OSP=14%)	73%	20%	6%	2%	Sì
Operatori sanitari (n=5; OSP=100%)	80%	20%	0%	0%	Sì
Donne in gravidanza (n=13; OSP=54%)	8%	23%	69%	0	-
Ungheria					
	Sì, comunemente	Talvolta	No	Non so	Raccomandato
Tossicodipendenti (n=6; OSP=33%)	0%	33%	17%	50%	Sì
Prostitute (n=6; OSP=33%)	0%	50%	17%	33%	Sì
Pazienti affetti da HIV (n=6; OSP=33%)	17%	17%	17%	50%	Sì
Pazienti affetti da epatite C (n=13; OSP=15%)	46%	23%	15%	15%	Sì
Richiedenti asilo politico (n=5; OSP=60%)	40%	40%	20%	0%	-
Migranti (n=6; OSP=50%)	0%	50%	17%	33%	-
Contatti dei pazienti affetti da epatite B (n=18; OSP=11%)	72%	11%	11%	5%	Sì
Operatori sanitari (n=2; OSP=100%)	100%	0%	0%	0%	Sì
Donne in gravidanza (n=6; OSP=33%)	0%	33%	67%	0%	-
Italia					
	Sì, comunemente	Talvolta	No	Non so	Raccomandato
Tossicodipendenti (n=18; OSP=33%)	56%	22%	11%	11%	Sì
Prostitute (n=14; OSP=29%)	47%	33%	13%	7%	Sì
Pazienti affetti da HIV (n=18; OSP=33%)	61%	11%	0%	28%	Sì
Pazienti affetti da epatite C (n=28; OSP=21%)	39%	25%	18%	18%	Sì
Richiedenti asilo politico (n=11; OSP=63%)	9%	9%	18%	64%	-
Migranti (n=18; OSP=44%)	17%	56%	11%	17%	-

Contatti dei pazienti affetti da epatite B (n=49; OSP=14%)	61%	16%	4%	18%	Sì
Operatori sanitari (n=5; OSP=100%)	80%	0%	20%	0%	Sì
Donne in gravidanza (n=32; OSP=25%)	13%	19%	66%	3%	-
Spagna					
	Sì, comunemente	Talvolta	No	Non so	Raccomandato
Tossicodipendenti (n=11; OSP=64%)	73%	9%	9%	9%	Sì
Prostitute (n=11; OSP=64%)	55%	36%	0%	9%	Sì
Pazienti affetti da HIV (n=11; OSP=64%)	82%	9%	0%	9%	Sì
Pazienti affetti da epatite C (n=15; OSP=47%)	80%	13%	0%	7%	Sì
Richiedenti asilo politico (n=10; OSP=60%)	40%	0%	0%	60%	-
Migranti (n=13; OSP=69%)	46%	15%	8%	31%	-
Contatti dei pazienti affetti da epatite B (n=16; OSP=44%)	81%	13%	0%	6%	Sì
Operatori sanitari (n=6; OSP=100%)	100%	0%	0%	0%	Sì
Donne in gravidanza (n=15; OSP=47%)	13%	13%	47%	27%	-

Tra parentesi sono riportati il numero totale di risposte per ciascun sottogruppo considerato, e la proporzione di risposte degli Operatori di Sanità Pubblica (OSP), a cui era stato chiesto di esprimere un parere circa ciascuno dei sottogruppi. Nell'ultima colonna è indicato se la vaccinazione del relativo gruppo a rischio è raccomandata dalle politiche nazionali (81,82): "Sì" se raccomandata, "No" se non raccomandata, "-" se la raccomandazione non è disponibile o non è stata reperita.

Eventuale necessità di co-pagamento per la vaccinazione contro l'HBV

In generale, la maggior parte dei professionisti in tutti i Paesi è concorde nel riferire che la vaccinazione è gratuita per i tossicodipendenti e per i soggetti dediti alla prostituzione. È difficile tuttavia trarre conclusioni per quanto riguarda l'Ungheria, per il fatto che un solo partecipante ha risposto a questa domanda. In Germania gli esperti, in particolare i MMG, sembrano meno sicuri della gratuità della vaccinazione, in particolare per quanto riguarda le prostitute. Dato l'esiguo numero di soggetti che potevano rispondere alla domanda per la Spagna e l'Ungheria, le risposte degli esperti sono riportate per Paese, ma non per gruppo professionale, in **Tabella 27**. L'offerta della vaccinazione sembra essere gratuita dappertutto anche per i pazienti HIV-positivi e per i pazienti affetti da epatite C cronica, anche se un esiguo numero di esperti nei Paesi Bassi ha riportato l'esistenza di un ticket sanitario per questi pazienti. Nessun ticket è richiesto né in Italia né nel Regno Unito in caso di pazienti con test di funzionalità epatica alterati, mentre non è possibile trarre conclusioni significative per quanto riguarda la Germania; inoltre nessun partecipante dei Paesi Bassi, Ungheria e Spagna ha potuto rispondere riguardo a questa categoria di pazienti.

L'opinione prevalente tra gli operatori di Sanità Pubblica è che i richiedenti asilo politico non debbano versare alcun contributo per poter essere vaccinati per l'epatite B. La maggior parte degli operatori sanitari che si prendono cura di queste persone ha dichiarato di non sapere se sia necessario un co-pagamento. Il co-pagamento non è richiesto nel caso dei migranti né in Italia, né in Spagna, né, in generale, nel Regno Unito e nei Paesi Bassi. In Germania e in Ungheria gli esperti hanno riportato opinioni discordanti, sebbene in Germania sia prevalsa l'opinione che non sia necessario alcun contributo.

Non è previsto il pagamento di un ticket sanitario nel caso delle donne identificate a rischio in gravidanza.

Tabella 27. Risposte degli esperti circa la eventuale necessità di co-pagamento per poter ricevere la vaccinazione anti-epatite B per determinati gruppi a rischio.

Tossicodipendenti				
medici di medicina generale –OS degli ambulatori MST		Sì	No	Non so
	UK (n=19)	0%	89%	11%
	DE (n=9)	22%	56%	22%
	NL (n=9)	11%	67%	22%
	HU(n=1)	0%	100%	0%
	IT(n=10)	10%	80%	10%
	ES (n=3)	0%	100%	0%
Soggetti dediti alla prostituzione				
medici di medicina generale –OS degli ambulatori MST		Sì	No	Non so
	UK (n=16)	0%	88%	12%
	DE (n=8)	25%	38%	38%
	NL (n=10)	10%	70%	20%
	HU(n=2)	50%	0%	50%
	IT(n=7)	29%	57%	14%
	ES (n=4)	0%	100%	0%
Pazienti HIV+				
medici di medicina generale –OS degli ambulatori MST		Sì	No	Non so
	UK (n=15)	0%	93%	7%
	DE (n=8)	0%	63%	37%
	NL (n=13)	23%	46%	31%
	HU(n=1)	0%	0%	100%
	IT(n=9)	0%	89%	11%
	ES (n=4)	0%	100%	0%
Pazienti HCV+				
medici di medicina generale –OS degli ambulatori MST		Sì	No	Non so
	UK (n=16)	0%	88%	12%
	DE (n=7)	14%	57%	29%
	NL (n=7)	29%	29%	42%
	HU(n=1)	0%	0%	100%
	IT(n=9)	0%	89%	11%
	ES (n=2)	0%	100%	0%
Pazienti con funzionalità epatica alterata				
MMG		Sì	No	Non so
UK	In caso di primo test alterato (n=5)	0%	80%	20%
	In caso di secondo test alterato (n=6)	0%	83%	17%
DE	In caso di primo test alterato (n=3)	33%	0%	67%
	In caso di primo test alterato (n=3)	33%	33%	33%
IT	In caso di primo test alterato (n=6)	17%	67%	17%
	In caso di primo test alterato (n=7)	29%	57%	14%
Donne in gravidanza				
OS dei centri di medicina prenatale		Sì	No	Non so
	UK (n=1)	0%	100%	0%
	DE (n=4)	25%	50%	25%
	IT (n=2)	0%	100%	0%
Migranti				
medici di medicina generale –OS degli ambulatori MST		Sì	No	Non so
	UK (n=15)	0%	87%	13%
	DE (n=7)	29%	42%	29%
	NL (n=2)	0%	50%	50%
	HU(n=1)	0%	100%	0%
	IT(n=7)	14%	71%	14%
	ES (n=3)	0%	100%	0%

MST: malattie sessualmente trasmesse; OS: operatori sanitari

5.7 I *Country Profile*

Le informazioni raccolte attraverso la ricerca bibliografica e il questionario dal nostro gruppo di ricerca e dagli altri partner del WP4 sono state sintetizzate in documenti (*Country Profile*), in cui, relativamente a ciascun Paese, sono riportati:

- Dati demografici ed epidemiologici, comprese le stime di prevalenza dell’epatite B o C cronica nei gruppi di immigrati più rappresentati.
- Una sintesi dei dati raccolti attraverso il sondaggio online indirizzato agli esperti di sanità pubblica e agli operatori sanitari coinvolti nello screening e/o nella gestione clinica delle epatiti virali croniche.
- Le linee guida nazionali sulla prevenzione e sulla gestione delle epatiti virali croniche.
- Una breve descrizione dell’organizzazione del sistema sanitario nazionale e della storia del fenomeno migratorio.

I *Country Profile* sono disponibili come **Allegato 3**.

CAPITOLO 6. DISCUSSIONE

I recenti progressi terapeutici e l'approvazione di nuovi, efficaci farmaci antivirali ad azione diretta, in grado di rallentare la progressione della malattia e di impedire lo sviluppo di cirrosi e tumore al fegato, fanno sì che oggi l'epatite C cronica sia una malattia curabile. Per quanto riguarda l'epatite B, anche se ancora non è stata individuata una cura capace di conferire una guarigione definitiva, i farmaci disponibili sono in grado di diminuire in modo significativo il rischio di danno epatico; inoltre, nuovi, promettenti farmaci sono attualmente in fase di sviluppo (83,84). Tuttavia, in mancanza di programmi di screening efficaci e di adeguati percorsi assistenziali, in cui tutti i pazienti con nuova diagnosi siano inviati ai centri di cura specialistici, la mortalità per epatite virale cronica è destinata ad aumentare nell'arco dei prossimi quindici anni (85,86). Il principale collo di bottiglia nella fornitura delle cure per i pazienti eleggibili al trattamento è rappresentata, oltre che dai vincoli economici legati all'elevato costo dei farmaci anti-virali, anche e soprattutto dalla mancanza di programmi di screening efficaci. In due sondaggi realizzati dalla Federazione Europea Associazioni Pazienti Epatopatici tra i propri iscritti, solo il 21,5% dei pazienti sapevano di essere infetti al momento della diagnosi, e solo il 27% riteneva di avere corso il rischio di contrarre l'infezione (87). Gli (scarsi) dati sulla prevalenza delle epatiti virali croniche tra i migranti e tra le popolazioni autoctone, mostrano l'evidente sproporzione di casi nei primi, suggerendo come la condizione di migrante rappresenti ancora oggi nell'Unione Europea un importante determinante di salute. Per ridurre il *burden of disease* delle epatiti virali croniche è fondamentale migliorare il rilevamento dei casi applicando le attività di screening dei gruppi a rischio, con particolare riferimento ai migranti provenienti da aree ad alta o intermedia endemia, in modo da trattare prontamente i pazienti positivi e prevenire lo sviluppo delle complicanze.

Il collegamento tra le cure primarie e le cure secondarie rappresenta un'altra importante fase del processo di cura: negli Stati Uniti è stato stimato che meno della metà dei pazienti con diagnosi di epatite B cronica è inviata alle cure specialistiche (17). In Europa solo il 20% dei casi diagnosticati di epatite virale cronica sarebbe trattato (88). Le ragioni di ciò sono molteplici e includono, da una parte la natura in gran parte silente di questa condizione patologica, da cui la definizione di "epidemia silenziosa", che spesso fa sì che il paziente si rivolga ai servizi sanitari soltanto in una fase avanzata della malattia. Dall'altra parte, la mancanza di conoscenza sulla malattia, le difficoltà linguistiche, la mancanza di una rete sociale di supporto e le difficoltà nel comprendere il funzionamento del sistema sanitario del paese ospitante, costituiscono vere e proprie barriere all'accesso e alla fruibilità dei servizi per i gruppi di popolazione più vulnerabili, quali i migranti (40). Barriere giuridico-legali, burocratico-amministrative ed economiche, nonché la stigmatizzazione di

certi gruppi a rischio rappresentano altri importanti ostacoli per una efficace gestione clinica della malattia (89,90).

Cohen e collaboratori hanno recentemente introdotto il concetto di “under-treatment” per sottolineare la discrepanza tra il numero di pazienti con infezione cronica da virus HBV o HCV e il numero di pazienti che sono sottoposti alla terapia farmacologica (17). Per impedire che la morbosità e la mortalità legate alle infezioni croniche da virus HBV e HCV subiscano l’aumento previsto in Europa, è necessario implementare la diagnosi precoce e il trattamento dei pazienti. Fondamentale è inoltre il counselling post-test per aumentare la consapevolezza della malattia da parte del paziente e l’aderenza alla terapia e al follow-up. Inoltre, il trattamento e il counselling dei pazienti sono efficaci nella prevenzione della trasmissione ai contatti (4).

Con il nostro studio abbiamo valutato la disponibilità e la conoscenza di due importanti strumenti attraverso i quali le raccomandazioni basate sulle prove di efficacia possono influenzare la pratica clinica degli operatori sanitari mediante una gestione clinica efficace: linee guida e formazione professionale.

La disponibilità di linee guida è stata riportata in particolare dagli operatori sanitari per cui anche programmi di formazione sulle epatiti sono disponibili nel proprio Paese. Abbiamo identificato in totale 53 linee guida/documenti di indirizzo, con esempi in ciascuno dei sei Paesi oggetto dello studio. Tuttavia, dalla ricerca della letteratura sono emersi solo 12 di questi, nessuno dei quali per l’Ungheria (sette linee guida/documenti di indirizzo sono stati identificati dai professionisti Ungheresi attraverso l’indagine online). Il fatto che pochi, tra gli esperti contattati, abbiano menzionato le linee guida reperite dal WP4 tramite la ricerca di letteratura nella prima fase del Progetto, suggerisce che i database scientifici non costituiscano la fonte informativa più importante per molti operatori sanitari. È interessante sottolineare come linee guida specificamente rivolte ai medici di medicina generale siano state identificate più frequentemente dagli esperti di Sanità Pubblica piuttosto che dagli stessi MMG. Colpisce inoltre l’assoluta mancanza di documenti di indirizzo per i professionisti coinvolti nella cura dei richiedenti asilo politico provenienti dalle aree endemiche.

I nostri risultati suggeriscono non solo che ci sono pochi esempi di linee guida rivolte ai gruppi professionali maggiormente in grado di implementare le raccomandazioni in esse contenute, ma anche che la conoscenza delle linee guida esistenti è piuttosto limitata. La scarsa disponibilità di raccomandazioni è stata percepita come un motivo per un inadeguato invio dei pazienti alle cure specialistiche da una proporzione rilevante di esperti in quasi tutti i Paesi. La produzione di linee guida esaurienti, in grado di rispondere alle specifiche esigenze di tutti i gruppi professionali coinvolti nella cura dei pazienti affetti da epatite virale cronica, comprensivi di una scheda di sintesi

per facilitarne la fruizione, così come l'attiva promozione delle linee guida stesse tra i professionisti, potrebbero aumentare la consapevolezza e l'adozione delle raccomandazioni da parte degli operatori. Potrebbe inoltre risultare utile sviluppare materiali informativi (e.g. *brochure*) da distribuire alla popolazione generale e ai pazienti.

I corsi di formazione professionale sulle epatiti virali sembrano essere disponibili nei Paesi Bassi, nel Regno Unito, in Spagna e in Ungheria, anche se abbiamo rilevato discrepanza di opinioni tra i vari gruppi professionali (sembra ad esempio che in Spagna i corsi di formazione siano diffusi soprattutto tra gli operatori dei centri di medicina prenatale e tra gli specialisti). I risultati per il Regno Unito suggeriscono scarsità di corsi professionali per i MMG e per gli operatori che assistono i richiedenti asilo politico. In Germania tutti i gruppi professionali e, per quanto riguarda l'Ungheria in particolare i professionisti che lavorano negli ambulatori MST, hanno lamentato la mancanza di tali corsi. In Italia oltre la metà dei ginecologi/ostetriche intervistati, tutti gli operatori sanitari degli ambulatori MST e i professionisti che assistono i richiedenti asilo politico hanno riportato l'assenza di corsi di formazione per il proprio gruppo professionale, mentre corsi di training sembrano essere più diffusi tra i medici di medicina generale. Non sorprende che i corsi di formazione professionale siano più diffusi tra gli specialisti. Tuttavia, dato il ruolo degli specialisti e i rapidi progressi nel campo della cura di queste malattie, in particolare la disponibilità di nuovi farmaci per la cura dell'epatite C, è preoccupante il fatto che meno della metà degli specialisti in Italia e solo due terzi di quelli in Germania abbiano riportato l'esistenza di tali corsi nel loro Paese. I risultati suggeriscono che, ad eccezione della Spagna, il training per gli operatori sanitari dei centri di medicina prenatale è piuttosto limitato, in modo particolare in Germania, in Italia e nei Paesi Bassi. Questo potrebbe significare un trattamento sub-ottimale e un inadeguato invio alle cure specialistiche delle donne in gravidanza HBsAg positive, così come una mancata ricerca dei contatti delle pazienti.

Una proporzione rilevante di esperti in Italia, Paesi Bassi e Regno Unito ha identificato la bassa partecipazione ai corsi di formazione professionale come una possibile spiegazione del fenomeno per cui tanti pazienti non raggiungono le cure specialistiche.

Una stretta collaborazione tra il MMG e lo specialista è determinante per il successo dei programmi di screening. Poiché la maggior parte dei pazienti con epatite cronica sono asintomatici negli stadi iniziali della malattia, è principalmente compito del medico di medicina generale individuare i soggetti a rischio (91). Il MMG ha un ruolo cruciale nello screening di tali soggetti, nella formulazione della diagnosi, nel fornire consulenza e informazioni al paziente risultato positivo ai test diagnostici, e nell'invio dello stesso allo specialista per la stadiazione della malattia, così come nella integrazione con i servizi ospedalieri per garantire l'aderenza del paziente al programma terapeutico e al follow-up, e nella gestione delle complicanze e delle comorbidità. Il nostro studio

è stato il primo ad essere condotto contemporaneamente in più Paesi dell'UE ad aver analizzato il ruolo del medico di medicina generale nelle pratiche di screening dei gruppi a rischio e nella gestione del paziente epatopatico. La disomogeneità di risposte osservate suggerisce la mancanza di linee guida indirizzate ai professionisti delle cure primarie, o la scarsa consapevolezza circa le stesse da parte dei MMG. Troppo spesso la decisione di offrire lo screening ai migranti o agli altri gruppi a rischio è lasciata alla discrezione dell'operatore con cui il paziente stabilisce il primo contatto all'interno del sistema sanitario, e pertanto tale decisione dipende dalle conoscenze, dal giudizio e dall'esperienza del singolo professionista. I risultati del Progetto HEPscreen suggeriscono inoltre che il ruolo del MMG nella gestione del paziente non sia ben definito. I MMG appaiono coinvolti quasi esclusivamente nel monitoraggio degli eventi avversi ai farmaci; quasi mai hanno un ruolo attivo nella valutazione degli outcome clinici quali, ad esempio, la carica virale: questo è considerato compito specifico dello specialista epatologo o infettivologo. Generalmente, i pazienti con risposta virologica sostenuta sono rimandati alle cure del MMG, viceversa, quelli che non rispondono al trattamento restano in carico allo specialista. I medici di medicina generale dovrebbero essere adeguatamente sensibilizzati circa i fattori di rischio, demografici, comportamentali e professionali, e saper riconoscere eventuali sintomi e segni clinici. In Italia, la realizzazione di attività di formazione per il personale medico rientra tra gli obiettivi specifici del Piano Nazionale per la Prevenzione delle Epatiti Virali da Virus B e C (PNEV) approvato in Conferenza Stato-Regioni, nella seduta del 5 novembre 2015 (92). Tutti i pazienti con diagnosi di epatite B o C cronica dovrebbero essere inviati allo specialista, e dovrebbero essere messi in atto interventi di prevenzione primaria basati sul counselling per i soggetti risultati negativi ai test diagnostici ma con fattori di rischio e, a quelli a rischio di contrarre l'infezione da HBV, dovrebbe essere offerta la vaccinazione contro l'epatite B (29).

In un recente studio qualitativo condotto tra le comunità di immigrati e gli operatori sanitari delle cure primarie (93) nel Regno Unito, i MMG britannici hanno espresso serie perplessità circa lo screening e il trattamento per le epatiti virali croniche dei migranti nell'ambito delle cure primarie, in considerazione del carico di lavoro e della scarsa sostenibilità che una simile strategia comporterebbe; contemporaneamente i migranti hanno segnalato la presenza di barriere linguistiche e comunicative, la mancanza di tempo per recarsi dal medico, a causa di turni di lavoro prolungati, e, in taluni casi, una scarsa fiducia nel MMG (93).

Le differenze che abbiamo osservato nelle pratiche di screening da parte dei MMG all'interno dei Paesi hanno probabilmente come conseguenza il fatto che per molti individui che potrebbero beneficiare dello screening non viene posta la diagnosi. Che l'epatite virale cronica sia ancora una condizione sottodiagnosticata nell'ambito della medicina generale trova conferma in quanto

riportato nel report “Hepatitis B and C surveillance in Europe – 2012” pubblicato a cura dell’ECDC: sul totale dei casi notificati per cui era disponibile l’informazione circa il centro in cui era stata posta la diagnosi, solamente il 27% dei casi di epatite B e il 21% dei casi di epatite C erano stati diagnosticati nel setting delle cure primarie (94). Inoltre, in uno studio condotto su 21.008 soggetti in Germania reclutati da MMG operanti in 51 cliniche private (95), il fatto di essere infetti era sconosciuto all’85% dei pazienti HBsAg positivi e al 65% dei pazienti con anticorpi anti-HCV, nonostante l’esistenza, anche in Germania, di linee guida in cui si raccomanda l’esecuzione dello screening per selezionati gruppi a rischio (95).

Ulteriore obiettivo del nostro studio è stata l’analisi del percorso assistenziale dal momento della diagnosi in sei Paesi dell’UE. Nonostante alcune pratiche comuni chiare, soprattutto per quanto riguarda la medicina generale, abbiamo osservato eterogeneità di risposta per ciascun Paese persino all’interno dei singoli gruppi professionali. Solamente nei Paesi Bassi e in Germania gli esperti si basano sull’utilizzo degli indicatori clinici per l’invio dei pazienti alle cure specialistiche. La definizione di precisi percorsi assistenziali dovrebbe essere al centro dei programmi di screening. Nelle Linee Guida per la gestione dell’epatite C cronica, recentemente pubblicate dall’Organizzazione Mondiale della Sanità, è sottolineato come tutti i pazienti con nuova diagnosi debbano essere inviati allo specialista per una opportuna valutazione (5). L’implementazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali è in grado di ridurre la variabilità dei processi clinici, determinare migliori outcome di salute e abbassare i relativi costi sanitari (96,97). La letteratura scientifica in merito alle modalità di invio dei pazienti alle cure specialistiche nei sei Paesi oggetto del nostro studio è assai scarsa: la maggior parte degli studi, generalmente realizzati nel Regno Unito (14,50–53,56,57,98,99) o nei Paesi Bassi (58,61,100,101), alludono a pratiche complesse e non standardizzate, spesso realizzate nell’ambito di programmi di screening limitati nel tempo e condotti in contesti locali o in setting specifici. Il risultato della ricerca di letteratura che abbiamo effettuato trova conferma nelle risposte riportate dai professionisti al nostro sondaggio. Sono state date risposte eterogenee riguardo alla frequenza di invio dei pazienti alle cure specialistiche o ai servizi di counselling da parte dei centri di assistenza prenatale e dei centri per la salute sessuale. Gli specialisti in Germania, ad esempio, hanno riferito che i pazienti con diagnosi recente sono solo di rado inviati loro da parte dei centri di medicina prenatale o dai centri per la cura delle tossicodipendenze; nei Paesi Bassi, in Ungheria e in Germania solo raramente i pazienti sono inviati alle cure secondarie da parte dei centri per la cura delle malattie sessualmente trasmesse. Inoltre, opinioni eterogenee sono state espresse dagli operatori dei centri diagnostici riguardo ai servizi responsabili dell’erogazione del counselling post-test. Questi risultati suggeriscono che il percorso assistenziale dopo la formulazione della diagnosi è complesso o inefficace, che non tutti i pazienti

raggiungono le cure di secondo livello e/o che gli operatori sanitari dei servizi di screening hanno pochi contatti con i soggetti a rischio. Per quanto riguarda la ricerca dei contatti familiari o sessuali, sembra che nel Regno Unito e nei Paesi Bassi sia una pratica comune nel caso dei pazienti con epatite B cronica, ma non in quello dei pazienti HCV-positivi. In Italia sono in particolare i MMG e gli specialisti che considerano pratica comune effettuare lo screening dei contatti dei pazienti con epatite B, mentre le risposte circa lo screening dei contatti dei pazienti HCV-positivi rivelano l'esistenza di pratiche disomogenee. In Germania e in Ungheria, la ricerca dei contatti sembra essere pratica frequente, tranne che per alcuni gruppi di operatori sanitari.

L'esistenza di opinioni discordanti potrebbe essere parzialmente spiegata con la diversa organizzazione del sistema sanitario, anche a livello regionale o locale, nei vari Paesi, ad esempio con il diverso ruolo dei servizi di diagnosi, piuttosto che con la qualità dei servizi erogati. In Italia, ad esempio, manca un'univoca denominazione per i centri per la salute sessuale, e la cura per le malattie sessualmente trasmissibili è fornita da figure professionali diverse. Tuttavia, la mancanza di pratiche omogenee anche tra esperti appartenenti alla medesima categoria professionale all'interno dello stesso Paese, suggerisce una mancanza di chiarezza circa le responsabilità dei diversi servizi.

Scopo del nostro studio è stato anche quello di esplorare le pratiche vaccinali per l'epatite B nei confronti di certi gruppi a rischio nel caso in cui, dopo essere stati sottoposti al test di screening per l'HBV, siano risultati negativi. Abbiamo preso in considerazione anche le donne in gravidanza, sottoposte di routine al test di screening per l'HBV in tutti e sei i Paesi, dal momento che il post-partum rappresenta un momento ideale per vaccinare quelle donne identificate in gravidanza come a rischio di contrarre l'infezione.

Abbiamo osservato discrepanze evidenti tra le attività di immunizzazione raccomandate e quelle effettivamente realizzate all'interno dei sei Paesi; anche il grado di conoscenza circa le politiche di vaccinazione raccomandate nei piani di immunizzazione vaccinale nazionali è variabile.

Nonostante un programma di vaccinazione universale rivolto ai bambini o agli adolescenti sia stato implementato in quasi tutti i Paesi oggetto del nostro studio (ad esempio, in Italia, dove la vaccinazione è stata introdotta nel 1991, per tutti i nuovi nati e anche per tutti i dodicenni nei primi 12 anni del programma vaccinale, tutti i soggetti fino a 36 anni di età sono già stati immunizzati contro l'epatite B), abbiamo optato per non dividere i gruppi di popolazione per fasce di età per poter facilitare la compilazione del questionario da parte degli esperti intervistati e per facilitare l'analisi dei dati.

In tutti e sei i Paesi la vaccinazione è raccomandata per i tossicodipendenti e per i soggetti dediti alla prostituzione (81,82). Ciononostante in Germania, nei Paesi Bassi, in Ungheria e nel Regno

Unito, proporzioni rilevanti di esperti hanno riportato che la vaccinazione per i primi è offerta solo talvolta e non comunemente, come raccomandato. Una situazione analoga si osserva nel Regno Unito, in Germania, in Italia, Ungheria e Spagna per quanto riguarda la vaccinazione dei soggetti dediti alla prostituzione. Inoltre, il fatto che queste categorie a rischio sono più spesso il target di programmi ad hoc su scala limitata, trova conferma nel livello piuttosto alto di incertezza mostrato dai professionisti in Ungheria, Paesi Bassi e Germania.

Secondo quanto raccomandato nelle linee guida della European AIDS Clinical Society (EACS), il cui ultimo aggiornamento risale a novembre 2014 (102), i pazienti HIV positivi anti-HBs-negativi dovrebbero essere vaccinati per prevenire l'infezione da HBV. Tuttavia, in Germania e nei Paesi Bassi, una percentuale non trascurabile di esperti ha riportato che la vaccinazione non è offerta sistematicamente a questi pazienti, se sottoposti allo screening per l'epatite B e con risultato del test negativo.

In tutti e sei i Paesi dell'UE in cui è stato condotto lo studio è raccomandata l'offerta sia della vaccinazione anti-epatite A che di quella anti-epatite B per i soggetti con malattie croniche del fegato. Se infatti effettuate all'inizio della storia naturale della malattia, si prevengono sovra-infezioni capaci di accelerare la progressione verso la cirrosi e le altre complicanze (103–106). Malgrado le raccomandazioni, la vaccinazione anti-HBV è comunemente offerta ai pazienti affetti da epatite C per più della metà dei partecipanti solo nel Regno Unito e in Spagna.

È degno di nota che la vaccinazione anti-epatite B sia comunemente offerta ai richiedenti asilo politico provenienti da zone endemiche secondo più della metà dei partecipanti solamente nei Paesi Bassi, e che in tutti i Paesi ad eccezione dell'Ungheria, un numero considerevole di esperti abbia riportato di non essere a conoscenza delle pratiche vaccinali nei confronti di questa categoria a rischio, così come nei confronti dei migranti provenienti da aree endemiche. Una spiegazione di ciò può risiedere nel difficile accesso ai servizi sanitari da parte di questi gruppi a rischio, ma anche nella mancanza di chiare politiche sanitarie circa la vaccinazione dei gruppi più fragili e marginalizzati. In Germania e nel Regno Unito esistono raccomandazioni a effettuare lo screening dei migranti provenienti dalle aree ad alta e intermedia endemia. Tuttavia, se a un risultato negativo del test non fa seguito la vaccinazione anti-epatite B si perde certamente un'ottima occasione per fare prevenzione. I risultati della nostra indagine suggeriscono che i migranti sono sistematicamente vaccinati solo in Spagna, non sono vaccinati nei Paesi Bassi, e lo sono solo in maniera irregolare negli altri Paesi.

Per prevenire l'epatite B dei nuovi nati deve essere effettuato sistematicamente, nel corso di ogni gravidanza, un test di ricerca dell'HBsAg: ciò è previsto e avviene regolarmente in tutti e sei i Paesi (81,82). Per quanto di nostra conoscenza, in Europa non esistono linee guida in cui si raccomanda

la vaccinazione post-partum delle donne identificate come a rischio di contrarre l'infezione da HBV durante la gravidanza. I nostri risultati confermano che la vaccinazione anti-epatite B non è generalmente offerta alle donne non vaccinate in precedenza, nonostante il post-partum rappresenti un momento ideale per raggiungere donne ad alto rischio di infezione.

In tutti e sei i Paesi la vaccinazione è inoltre raccomandata per i familiari e i contatti sessuali dei pazienti HBV positivi (81,82): i risultati del presente studio confermano che la vaccinazione è comunemente offerta alle persone conviventi con portatori cronici di HBsAg in tutti e sei i Paesi, anche se in Germania e in Italia proporzioni non trascurabili di esperti si sono dichiarati incerti circa le pratiche vaccinali dei contatti dei pazienti affetti.

Le pratiche vaccinali correnti sono in linea con le politiche vigenti per quanto concerne la vaccinazione degli operatori sanitari in tutti e sei i Paesi.

Un limite del nostro studio è rappresentato dal fatto che, in taluni casi il numero esiguo di partecipanti non permette la generalizzazione dei risultati ottenuti (in Ungheria ciò è vero per tutti i gruppi professionali ad eccezione degli specialisti; in tutti i Paesi, per i professionisti coinvolti nella cura dei richiedenti asilo politico; in Germania nel caso dei MMG; in Spagna per i MMG, gli operatori sanitari dei centri MST e gli specialisti; in Italia nel caso degli operatori sanitari dei centri MST). D'altra parte, considerando l'attenta selezione dei partecipanti, basata sull'affiliazione alle specifiche società scientifiche e federazioni nazionali e sulla documentata competenza specialistica, e la nostra richiesta agli esperti di partecipare all'indagine in qualità di rappresentanti dei rispettivi gruppi professionali e in ragione dell'esperienza maturata nel proprio Paese, è ragionevole ritenere che le risposte raccolte offrano un quadro che rispecchia le pratiche generalmente messe in atto nei confronti dei pazienti o dei soggetti a rischio per epatite B o C nei sei Paesi dell'UE presi in considerazione.

CAPITOLO 7. CONCLUSIONI

Il nostro studio ha messo in luce il sostanziale divario tra le politiche sanitarie e gli interventi messi in atto nei confronti dei più vulnerabili gruppi a rischio per far fronte al problema di sanità pubblica rappresentato dalle epatiti virali croniche. In particolare, è emerso che il livello di conoscenza circa le politiche e le strategie sanitarie tra gli operatori sanitari è variabile e che la conoscenza e la disponibilità di training sulle epatiti B o C croniche possono essere migliorate. L'esistenza di pratiche assistenziali non uniformi esacerba le disuguaglianze sanitarie, che, come evidenziato nella Risoluzione n. 2010/2089 del Parlamento Europeo (Riduzione delle disuguaglianze sanitarie nell'UE) dell'8 febbraio 2011, "sono il risultato non soltanto di una moltitudine di fattori economici, ambientali e connesse alle scelte di vita, ma anche di problemi relativi all'accesso ai servizi di assistenza sanitaria". Riteniamo utile che i decisori di politiche sanitarie conoscano il grado di applicazione delle raccomandazioni da parte degli operatori sanitari e siano tenuti al corrente circa gli ostacoli all'accesso ai programmi di prevenzione per i gruppi di popolazione più vulnerabili. Il nostro studio ha portato alla luce che la conoscenza delle linee guida sullo screening e la gestione clinica dei pazienti e i corsi di formazione professionale per gli operatori sanitari sono, ad oggi, insufficienti. I nostri risultati possono servire da riferimento per la formulazione di linee guida chiare e precise, indirizzate alle varie figure professionali coinvolte, in cui siano specificati i servizi da ritenersi responsabili della gestione del paziente in ogni fase del percorso di cura, in modo da rendere più efficaci i programmi di screening e così ridurre le disuguaglianze nella salute. Per arrestare finalmente la crescita delle patologie croniche gravi e delle morti legate al mancato trattamento e prevenzione delle epatiti B e C è necessario coinvolgere i decisori politici a livello nazionale nell'implementazione di piani d'azione specifici, nello sviluppo di politiche efficaci, nella creazione di un efficace sistema di sorveglianza e nella costituzione di centri specialistici, così come fortemente richiesto dagli *stakeholder* (107).

Al fine di garantire una migliore applicazione delle raccomandazioni, potrebbe essere utile implementare corsi di educazione e formazione del personale sanitario e dovrebbe essere data maggiore rilevanza ai contenuti dei corsi sulle epatiti virali croniche già nel corso di laurea in medicina e chirurgia. Gli innegabili risultati ottenuti dalle recenti esperienze sviluppate in Francia e in Scozia costituiscono un modello che gli altri Paesi possono seguire. Tra le azioni strategiche dell' "*Hepatitis C Action Plan for Scotland*" (108) sono stati sviluppati un documento a supporto del *National Health Service* (109) per facilitare, sviluppare e valutare programmi di formazione del personale sull'epatite C e un *workbook* (110) per fornire agli operatori sanitari gli strumenti per un approccio strutturato al paziente. L'implementazione dei programmi di formazione per gli operatori sanitari e la valutazione dell'aderenza alle linee guida cliniche è stato, in Francia, uno degli obiettivi

del “Piano Nazionale 2009-2012 per le epatiti B e C”, a seguito del quale la gestione delle epatiti virali B e C è stato un tema centrale dell’educazione continua in medicina (111). Successivamente, sono state sviluppate LG per la gestione dei pazienti con epatite B o C (112), con raccomandazioni rivolte agli operatori sanitari e agli altri stakeholder.

Visto il crescente interesse per la ricerca traslazionale, i nostri risultati potrebbero essere utilizzati dai decisori di politiche sanitarie per migliorare la diffusione e l'adozione delle linee guida cliniche, per esempio, attraverso il coinvolgimento delle associazioni professionali e lo sviluppo dei corsi di formazione. Sarebbe opportuno condurre ulteriori studi per valutare l’impatto che le linee guida e i corsi di formazione attualmente esistenti hanno sulla cura e sul livello di *health literacy* dei pazienti.

L’eliminazione delle epatiti virali croniche potrà realizzarsi soltanto attraverso programmi di screening efficaci che consentano di identificare correttamente i soggetti a rischio e di inserire ciascun paziente con nuova diagnosi in percorsi assistenziali adeguati, cosicché possa essere preso in carico da parte delle cure specialistiche. Le differenze che abbiamo osservato nelle pratiche di screening da parte dei MMG all’interno dei Paesi probabilmente hanno come conseguenza il fatto che per molti individui che potrebbero beneficiare dallo screening non viene posta la diagnosi: risulta prioritario implementare politiche sanitarie e linee guida perché siano chiaramente definiti il ruolo del MMG e dello specialista. Anche per quanto riguarda il percorso assistenziale del paziente dal momento della diagnosi, eccezion fatta per la medicina generale, abbiamo riscontrato eterogeneità di pratiche all’interno dei Paesi, anche all’interno del medesimo gruppo professionale. Uno sforzo speciale dovrà essere fatto per assicurare che vengano inseriti nei percorsi assistenziali anche coloro che sono presenti nell’UE in condizione di irregolarità giuridica e clandestina, in modo che sia garantito loro, oltre all’accesso alle cure urgenti, anche l’accesso alle cure essenziali, continuative e ai programmi di medicina preventiva.

Infine, i risultati del Progetto evidenziano la necessità di sviluppare politiche vaccinali per l’epatite B chiare e precise; senza dubbio per far sì che l’eliminazione dell’epatite B diventi un obiettivo concreto in un futuro non troppo lontano occorre che le strategie di vaccinazione universale nell’infanzia siano integrate da programmi basati su interventi *ad hoc* per il raggiungimento dei soggetti che hanno scarso accesso ai servizi sanitari. Tali programmi dovranno essere basati su strategie di contrasto a tutte le possibili barriere - burocratico-amministrative, giuridico-legali, organizzative, culturali e linguistiche - che impediscono ai soggetti suscettibili di essere vaccinati (113).

Gli strumenti epidemiologici sviluppati dagli *Work Package* nell’ambito del Progetto sono stati messi a disposizione in un sito web (<http://hepscreen.eu/>) da intendersi quale supporto pratico

(*toolkit*) per l'implementazione di interventi di contrasto all'epatite virale cronica: i decisori di politiche sanitarie, così come gli operatori sanitari, possono attingere all'HEPscreen *toolkit* per ottenere stime di prevalenza della malattia nelle popolazioni migranti e per reperire informazioni circa i gruppi a maggior rischio di infezione da parte dei virus HBV e HCV. Concentrando lo screening sui gruppi a maggior rischio si aumentano le probabilità di identificare i casi positivi e si utilizzano in modo più efficiente le scarse risorse a disposizione per l'assistenza sanitaria: conoscere quali comunità sono a maggior rischio può arricchire le competenze degli operatori e servire a calibrare i diversi tipi di approccio alle specifiche norme e valori culturali, linguistici e sociali dei diversi gruppi di migranti.

Compongono inoltre l'HEPscreen *toolkit* alcuni video e animazioni circa la sfida sanitaria rappresentata dall'epatite virale cronica, linee guida, studi di casi e video in cui sono illustrate le varie modalità con cui è possibile realizzare programmi di screening. Sono altresì presenti una descrizione dei programmi di screening basati sulle buone pratiche realizzati in alcuni Paesi dell'UE e uno strumento per la creazione di opuscoli informativi in oltre 40 lingue da consegnare a coloro a cui viene offerto il test di screening per l'epatite B o C. Infine, per facilitare il lavoro degli operatori delle cure primarie, è disponibile un documento con una *checklist* sugli argomenti da trattare durante il colloquio pre-test e le raccomandazioni di buone pratiche circa il counselling da effettuarsi dopo la risposta del test di screening e l'invio dei pazienti alle cure specialistiche.

L'attuale clima di *austerità* economica, la dilagante xenofobia e gli aumentati costi dell'assistenza sanitaria non sono presupposti ideali per promuovere l'allocazione di risorse per la prevenzione di una condizione che interessa prevalentemente i gruppi più marginalizzati della società. Tuttavia, l'implementazione delle raccomandazioni basate sulle migliori prove di efficacia anche tra i gruppi di popolazione più fragili è un'azione doverosa ai fini dell'uguaglianza, nel rispetto del principio di equità su cui si basano le politiche dell'Unione Europea in materia di salute.

BIBLIOGRAFIA

1. Committee on the prevention and control of viral hepatitis infections; Institute of Medicine. Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C. Colvin HM, Mitchell AE, editors. Washington, DC; 2010. Disponibile all'URL: <http://www.nap.edu/catalog/12793.html>.
2. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006 Oct [cited 2014 Apr 29];45(4):529–38. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879891>
3. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2197–223. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245608>
4. World Health Organization. Hepatitis C. Fact sheet N°164. 2014. p. 1–6.
5. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection 2014. Disponibile all'URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1
6. Akamatsu N, Sugawara Y. Liver transplantation and hepatitis C. *Int J Hepatol*;2012;686135. Disponibile all'URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3412106&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Hahné SJM, Veldhuijzen IK, Wiessing L, Lim T-A, Salminen M, Laar M van de. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect Dis* 2013;13:181. Disponibile all'URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3716892&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;40:405–20. Disponibile all'URL: <http://www.who.int/wer/2009/wer8440.pdf?ua=1>
9. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health* 2009;9:34. Disponibile all'URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2656539&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. *J Viral Hepat* 2011;18 Suppl 1:1–16. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21824223>
11. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58(3):593–608. Disponibile all'URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827812009245>
12. Epatiti Summit 2010 - Un'emergenza sommersa: opinioni e strategie a confronto. 2010.
13. National Institute for Health and Care Excellence. NICE clinical guideline 165. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. 2013. Disponibile all'URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165>
14. Irving WL, Smith S, Cater R, Pugh S, Neal KR, Coupland C a C, et al. Clinical pathways for

- patients with newly diagnosed hepatitis C - what actually happens. *J Viral Hepat* 2006;13(4):264–71. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611193>
15. Miles L, Roberts R, Casey D, Roberts C, Williams S. Hepatitis B: how many patients are counselled on transmission prevention and how many contacts are offered vaccination? *Commun Dis Public Heal*. 2002;5(2):165–6.
 16. Anderson EM, Mandeville RP, Hutchinson SJ, Cameron SO, Mills PR, Fox R, et al. Evaluation of a general practice based hepatitis C virus screening intervention. *Scott Med J* 2009;54(3):3–7. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19728405>
 17. Cohen C, Holmberg SD, McMahon BJ, Block JM, Brosgart CL, Gish RG, et al. Is chronic hepatitis B being undertreated in the United States? *J Viral Hepat* 2011;18(6):377–83. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143343>
 18. Maue SK, Segal R, Kimberlin CL, Lipowski EE. Predicting physician guideline compliance: an assessment of motivators and perceived barriers. *Am J Manag Care* 2004;10(6):383–91. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15209482>
 19. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud P-AC, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? *JAMA* 1999;282(15):1458. Disponibile all'URL: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.282.15.1458>
 20. Ward MM, Vaughn TE, Uden-Holman T, Doebbeling BN, Clarke WR, Woolson RF. Physician knowledge, attitudes and practices regarding a widely implemented guideline. *J Eval Clin Pract* 2002;8(2):155–62. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180364>
 21. Saillour-Glenisson F, Michel P. [Individual and collective facilitators of and barriers to the use of clinical practice guidelines by physicians: a literature review]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(1 Pt 1):65–80. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684582>
 22. Cochrane LJ, Olson CA, Murray S, Dupuis M, Tooman T, Hayes S. Gaps between knowing and doing: understanding and assessing the barriers to optimal health care. *J Contin Educ Health Prof* 2007;27(2):94–102. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17576625>
 23. AAP Committee on Infectious Diseases. Red Book, 29th Edition Report of the Committee on Infectious Diseases. Pickering LK, Baker, FAAP CJ, Kimberlin DW, editors. American Academy of Pediatrics; 2012.
 24. Dienstag JL. Chapter 304. Acute Viral Hepatitis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J, editori. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
 25. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 1:3–10. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15192795>
 26. World Health Organization. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. Geneva, Switzerland; 2001. Disponibile all'URL: <http://archives.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www613.pdf>
 27. Thomas H. Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: A summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI). *J Hepatol*. 2007;47(4):588–97.
 28. Croagh CM. Natural history of chronic hepatitis B: Phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol* 2014;20(30):10395. Disponibile all'URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i30/10395.htm>
 29. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons

living with chronic hepatitis B 2015. Disponibile all'URL:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1

30. Jirillo E. Hepatitis C Virus Disease : Immunobiology and Clinical Applications. Jirillo E, editor. New York, NY: Springer Science+Business Media, LLC; 2008.
31. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010.
32. Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M. Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: Model-based regional estimates. Bulletin of the World Health Organization. 1999. p. 801–7.
33. World Health Organization. Global database on blood safety Geneva, Switzerland; 2011. Disponibile all'URL:
http://www.who.int/bloodsafety/global_database/GDBS_Summary_Report_2011.pdf?ua=1
34. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. Lancet. 2000;355(9207):887–91.
35. Strickland GT. Liver disease in Egypt: Hepatitis C superseded schistosomiasis as a result of iatrogenic and biological factors. Hepatology. 2006. p. 915–22.
36. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. Lancet. 2011;378(9791):571–83.
37. Mast EE, Hwang L-Y, Seto DSY, Nolte FS, Nainan O V, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. J Infect Dis. 2005;192(11):1880–9.
38. Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. J Viral Hepat 2012 May;19(5):301–6. Disponibile all'URL: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2893.2012.01591.x>
39. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol 2015 Jul;63(1):199–236. Disponibile all'URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911336>
40. Carballo M, Cody R, O'Reilly E. Migration, hepatitis B and hepatitis C 2010. Disponibile all'URL: <http://www.hepbccpa.org/wp-content/uploads/2011/11/Migration-report.pdf>
41. Eurostat. Migration and migrant population statistics, 2015. Disponibile all'URL:
http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Migration_and_migrant_population_statistics#Migrant_population
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2014.
43. Koedijk FDH, op de Coul ELM, Boot HJ, van de Laar MJW. Hepatitis B surveillance in the Netherlands, 2002-2005: acute infection is mainly via sexual contact while chronic infection is via vertical transmission through mothers from endemic regions. Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151(43):2389–94.
44. Vriend HJ, Van Veen MG, Prins M, Urbanus AT, Boot HJ, Op De Coul ELM. Hepatitis C virus prevalence in The Netherlands: migrants account for most infections. Epidemiology and Infection. 2012. p. 1–8.
45. Toy M, Veldhuijzen IK, Mostert MC, De Man RA, Richardus JH. Transmission routes of

hepatitis B virus infection in chronic hepatitis B patients in the Netherlands. *J Med Virol.* 2008;80(3):399–404.

46. Rossi C, Shrier I, Marshall L, Cnossen S, Schwartzman K, Klein MB, et al. Seroprevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection and Prior Immunity in Immigrants and Refugees: A Systematic Review and Meta-Analysis. Khudyakov YE, editor. *PLoS One* 2012 Sep 5;7(9):e44611. Disponibile all'URL: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0044611>
47. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995;123(3):A12–3. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7582737>
48. World Hepatitis Alliance, World Health Organization. Viral hepatitis: global policy, 2010. Disponibile all'URL: <http://www.worldhepatitisalliance.org/en/Policy/2010PolicyReport.aspx>
49. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010. Disponibile all'URL: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101012_TER_HepBandC_survey.pdf
50. Baird J, Hammond M, Barker M. Implementation of universal antenatal screening for HIV and hepatitis B - lessons for future work. *J Public Health (Bangkok)* 2003 Jun 1 [cited 2012 Oct 18];25(2):171–3. Disponibile all'URL: <http://jpubhealth.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/pubmed/fdg036>
51. Brant L, Harris HE, Ramsay ME, Grieve R, Roberts J. Pathways of care and resource utilization in a national cohort of patients with transfusion-acquired hepatitis C. *J Viral Hepat* 2005;12(6):618–26. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16255763>
52. Horne J a, Clements a J, Drennan P, Stein K, Cramp ME. Screening for hepatitis C virus in the Dartmoor prison population: an observational study. *J Public Health (Oxf)* 2004;26(4):372–5. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598857>
53. Murray E, Jones D. Audit into blood-borne virus services in Her Majesty's Prison Service. *Int J STD AIDS.* 2008;19(5):347–8.
54. Parkes J, Roderick P, Bennett-Lloyd B, Rosenberg W. Variation in hepatitis C services may lead to inequity of health-care provision: a survey of the organisation and delivery of services in the United Kingdom. *BMC Public Health* 2006;6:3. Disponibile all'URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1382203&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
55. Perrett SE. Prisoner health: assessing a nurse-led hepatitis C testing clinic. *Br J Nurs* 2011;20(10):611–4. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646992>
56. Tait JM, McIntyre PG, McLeod S, Nathwani D, Dillon JF. The impact of a managed care network on attendance, follow-up and treatment at a hepatitis C specialist centre. *J Viral Hepat* 2010;17(10):698–704. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002561>
57. Tiffen L, Sheridan S. Improving take-up of hepatitis C services. *Nurs Times* 2002;98(43):30–2. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12432726>
58. de Jong DJ a, de Vries MJ, Boonman-de Winter LJM, van Wijngaarden P. Referral of hepatitis C virus seropositive patients in primary care in the Netherlands. *Neth J Med* 2008;66(1):42–3. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18219070>
59. Mostert M, Wolte R, Veldhuijzen I, Dirksen K, Rijckhorst V, Cheung Y, et al. Hepatitis B awareness and screening programmes for chinese communities in the netherlands: Successful identification of patients with active liver disease. *J Hepatol.* 2011;54(:S154).

60. Mostert MC, Richardus JH, de Man RA. Referral of chronic hepatitis B patients from primary to specialist care: making a simple guideline work. *J Hepatol* 2004;41(6):1026–30. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15582137>
61. Zuure FR, Davidovich U, Coutinho RA, Kok G, Hoebe CJPA, van den Hoek A, et al. Using mass media and the Internet as tools to diagnose hepatitis C infections in the general population. *Am J Prev Med* 2011;40(3):345–52. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21335268>
62. Guadagnino V, Trotta MP, Montesano F, Babudieri S, Caroleo B, Armignacco O, et al. Effectiveness of a multi-disciplinary standardized management model in the treatment of chronic hepatitis C in drug addicts engaged in detoxification programmes. *Addiction* 2007;102(3):423–31. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17298650>
63. Stroffolini T, Spadaro A, Guadagnino V, Cosentino S, Fatuzzo F, Galdieri A. Current practice of hepatitis C treatment in Southern Italy. *Dig Liver Dis.* 2010;42(11):822 –5.
64. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1):167–85. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22436845>
65. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60(2):392–420. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331294>
66. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45(2):507–39. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17256718>
67. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49(4):1335–74. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330875>
68. Brook G, Soriano V, Bergin C. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections, 2010. *Int J STD AIDS* 2010;21(10):669–78. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21139144>
69. Thomas HC. Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: a summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI). *J Hepatol.* 2007 Oct;47(4):588–97. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17697725>
70. NICE. Adefovir dipivoxil and peginterferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B. 2006.
71. The Scottish Government. Hepatitis C Action Plan 2006. Disponibile all'URL: <http://www.scotland.gov.uk/Publications/2006/09/15093626/13>
72. SIGN. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. 2013.
73. NICE. Needle and syringe programmes : providing people who inject drugs with injecting equipment 2009. Disponibile all'URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12130/43301/43301.pdf>
74. NICE. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment. NICE; 2004.
75. Booth JCL, Grady JO, Neuberger J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. 2001;
76. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting. *Dig liver Dis* 2010;42(2):81–91. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19748329>

77. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Z Gastroenterol* 2010;48(2):289–351. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20119896>
78. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline]. *Z Gastroenterol* 2011;49(7):871–930. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748700>
79. Buster EHCJ, Baak BC, Bakker CM, Beuers UHW, Brouwer JT, Drenth JPH, et al. The 2012 revised Dutch national guidelines for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Neth J Med* 2012;70(8):381–5. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065990>
80. de Bruijne J, Buster EHCJ, Gelderblom HC, Brouwer JT, de Knecht RJ, van Erpecum KJ, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection - Dutch national guidelines. *Neth J Med* 2008;66(7):311–22. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18663263>
81. EUROHEP.NET Project team. EUROHEP.NET Data on surveillance and prevention of hepatitis A and B in 22 countries 1990's-2001. Antwerp (Belgium): University of Antwerp; 2005. Disponibile all'URL: <http://www.eurohep.net/BookNetherlandshepB.pdf>
82. Mereckiene J, Cotter S, Lopalco P, D'Ancona F, Levy-Bruhl D, Giambi C, et al. Hepatitis B immunisation programmes in European Union, Norway and Iceland: where we were in 2009? *Vaccine* 2010;28(28):4470–7. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451643>
83. Cox N, Tillmann H. Emerging pipeline drugs for hepatitis B infection. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011;16(4):713–29. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22195605>
84. De Clercq E. A cutting-edge view on the current state of antiviral drug development. *Med Res Rev.* 2013;33:1249–77.
85. Deuffic-Burban S, Poynard T, Sulkowski MS, Wong JB. Estimating the future health burden of chronic hepatitis C and human immunodeficiency virus infections in the United States. *J Viral Hepat* 2007;14(2):107–15. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17244250>
86. Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, Estes C, Pasini K, Poynard T, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology* 2013;57(6):2164–70. Disponibile all'URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3763475&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
87. European Liver Patients Association. Report on hepatitis patient self-help in Europe 2010. Disponibile all'URL: <http://www.hepbcppa.org/wp-content/uploads/2011/11/Report-on-Patient-Self-Help.pdf>
88. Chavdarova L. Euro Hepatitis Care Index – a project of the European Liver Patients Association (ELPA). HepHIV2014 Conference. Barcelona; 2014. p. 10.
89. Papatheodoridis G V, Tsochatzis E, Hardtke S, Wedemeyer H. Barriers to care and treatment for patients with chronic viral hepatitis in Europe: a systematic review. *Liver Int* 2014; Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24750532>
90. Pataut D. Barriers to access testing, treatment and care for key populations. HepHIV2014 Conference. 2014. p. 11.
91. Ferrante JM, Winston DG, Chen P-H, de la Torre AN. Family physicians' knowledge and screening of chronic hepatitis and liver cancer. *Fam Med* 2008 May;40(5):345–51. Disponibile

all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18465284>

92. Ministero della Salute. Piano Nazionale per la Prevenzione delle Epatiti Virali da virus B e C (PNEV) Roma; 2015. Disponibile all'URL: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2437_allegato.pdf
93. Sweeney L, Owiti JA, Beharry A, Bhui K, Gomes J, Foster GR, et al. Informing the design of a national screening and treatment programme for chronic viral hepatitis in primary care: qualitative study of at-risk immigrant communities and healthcare professionals. *BMC Health Serv Res* 2015;15:97. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25890125>
94. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C surveillance in Europe 2012 Stockholm: ECDC; 2014. Disponibile all'URL: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hepatitis-b-c-surveillance-europe-2012-july-2014.pdf>
95. Wolfram I, Petroff D, Bätz O, Jedrysiak K, Kramer J, Tenckhoff H, et al. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. *J Hepatol* 2015;62(6):1256–64. Disponibile all'URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827815000173>
96. Rotter T, Kinsman L, James EL, Machotta A, Gothe H, Willis J, et al. Clinical pathways: effects on professional practice, patient outcomes, length of stay and hospital costs. In: Rotter T, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
97. Rotter T, Kinsman L, James E, Machotta A, Willis J, Snow P, et al. The Effects of Clinical Pathways on Professional Practice, Patient Outcomes, Length of Stay, and Hospital Costs: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *Eval Health Prof* 2012;35(1):3–27. Disponibile all'URL: <http://ehp.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0163278711407313>
98. Parkes J, P R, Bennett-Lloyd B, Rosenberg W. Variation in hepatitis C services may lead to inequity of health-care provision: a survey of the organisation and delivery of services in the United Kingdom. *BMC Public Health*. 2006;6(3).
99. Perrett SE. Prisoner health: assessing a nurse-led hepatitis C testing clinic. *Br J Nurs*;20(10):611–4. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646992>
100. Mostert M, Wolter R, Veldhuijzen I, Dirksen K, Rijckhorst V, Cheung Y. Hepatitis B awareness and screening programmes for chinese communities in the netherlands: Successful identification of patients with active liver disease. *J Hepatol*. 2011;54(S154).
101. Mostert M, Richardus J, de Man R. Referral of chronic hepatitis B patients from primary to specialist care: making a simple guideline work. *J Hepatol*. 2004;41(6):1026–30.
102. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 7.1. European AIDS Clinical Society (EACS); 2014. p. 0–86.
103. Koff RS. Risks associated with hepatitis A and hepatitis B in patients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2001;33(1):20–6. Disponibile all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11418785>
104. Keefe EB. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006;117:227–37. Disponibile all'URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1500906&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
105. Keefe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver disease: prevention through vaccination. *Am J Med* 2005;118 Suppl:21S – 27S. Disponibile all'URL:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16271537>

106. de Artaza Varasa T, Sánchez Ruano JJ, García Vela A, Gómez Rodríguez R, Romero Gutiérrez M, de la Cruz Pérez G, et al. [Efficacy and safety of vaccination against hepatitis A and B in patients with chronic liver disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32(7):483–8. Disponible all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577338>
107. European Liver Patients Association. ELPA newsletter 2013(2). Disponible all'URL: http://asscat-hepatitis.org/cat/files/Newsletter_ELPA-n%C2%BA2.pdf
108. Goldberg D, Brown G, Hutchinson S, Dillon J, Taylor a, Howie G, et al. Hepatitis C action plan for Scotland: phase II (May 2008-March 2011). *Euro surveillance : bulletin européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2008. Disponible all'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18761968>
109. NHS Education for Scotland. Hepatitis C Workforce Education Development: An Outline Of Requirements. Edinburgh; 2010.
110. Scotland NE for. A route to enhanced competence in hepatitis C: Workbook. Edinburgh; 2010.
111. Comité de suivi et de prospective. Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012. Rapport final 2012. Disponible all'URL: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Hepatites_Rapport_final_comite_de_suivi_2012.pdf
112. Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites, (AFEF) virales (ANRS) et de l'Association française pour l'étude du foie. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C Paris, France; 2014. Disponible all'URL: <http://www.afef.asso.fr/Data/upload/files/INTERIEUR+CV.pdf>
113. Carballo M, Cody R, Kelly M, Hatzakis A. Migration, Hepatitis B, and Hepatitis C. *Viral Hepatitis Oxford*, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. 506–14. Disponible all'URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118637272.ch37>

Allegato 1.

Il Questionario indirizzato ai medici di medicina generale



General Practice

Welcome text

You have been approached to complete this survey as an expert in your professional field of public health, and/or as part of your involvement in a national or regional level organisation that represents clinicians and/or public health professionals. It is from this representative position that we would like you to respond to the survey. We are interested in the general or routine viral hepatitis related screening and clinical management practices in your country.

This survey has been sent to experts in seven different countries in the EU. We recognise that practices will differ between the seven countries and have tried to reflect this diversity in the structure and answering options. Although there may be aspects of the survey that are not applicable to the situation in your country, the structure of the survey will enable you to reflect that in your answers.

The survey will take approximately 15-20 minutes. It is possible to stop and complete the survey at a later time.

Please be assured that your responses will be kept anonymous.

Section 1: Respondent profile

These questions relate to your involvement in a national or regional level organisation that represents clinicians and/or public health professionals and/or patients.

1. What is the name of your organisation?
2. What type of organisation is it?
 - ☐ NGO
 - ☐ National Government
 - ☐ Regional Government
 - ☐ Clinical Association
 - ☐ Professional Organisation
 - ☐ University
 - ☐ Patient association
 - ☐ Other (please specify):
3. What is your Job Role/Job Title:
4. Do you also have clinical responsibilities and are directly involved in the care of patients?
 - ☐ Yes
 - ☐ No [skip to section 2]
5. What type of medical facility do you work in?
 - ☐ GP practice

- Public health service/health protection unit
- Clinic (outside a hospital)
- General hospital
- University/Teaching hospital
- Health care service at receiving center/national border control

6. What is your medical specialism/clinical role?
- General Practitioner
 - Infectious Disease specialist
 - Gastroenterologist/Hepatologist
 - Gynaecologist/Obstetrician
 - Other (please specify):
7. How often do you see patients with a chronic hepatitis B or hepatitis C infection?
- Never
 - A few patients per year (1-10)
 - On a monthly basis
 - On a weekly basis

Section 2: Indications/risk factors for screening

8. How common is it for **GPs** to test for hepatitis **B** when patients present with the following indications or risk factors:

	Very common	Variable or not routinely	Rarely or never	Unsure
A request from a patient concerned that they may have been exposed				
Migrants from hepatitis B endemic areas				
Injecting Drug Users (IDUs)				
Sex workers				
Homosexual men (MSM)				
HIV positive patients				
Hepatitis C positive patients				
Patients with abnormal liver function tests				
Second (repeat) abnormal liver function test				
Jaundiced patients or those exhibiting signs and symptoms of hepatitis				

9. [If **YES** to testing for hepatitis B to any of the mentioned subgroups]
Are hepatitis B **negative individuals vaccinated**?

	Yes	Sometimes	No	Unsure
A request from a patient concerned that they may have been exposed				
Migrants from hepatitis B endemic areas				
Injecting Drug Users (IDUs)				
Sex workers				
Homosexual men (MSM)				
HIV positive patients				
Hepatitis C positive patients				
Patients with abnormal liver function tests				
Second (repeat) abnormal liver function test				
Jaundiced patients or those exhibiting signs and symptoms of hepatitis				

10. [If **YES** to **vaccination of hepatitis B negative individuals**
Is **individual co-payment/contribution** required for vaccination?

	Yes	No	Unsure
A request from a patient concerned that they may have been exposed			
Migrants from hepatitis B endemic areas			
Injecting Drug Users (IDUs)			
Sex workers			
Homosexual men (MSM)			
HIV positive patients			
Hepatitis C positive patients			
Patients with abnormal liver function tests			
Second (repeat) abnormal liver function test			
Jaundiced patients or those exhibiting signs and symptoms of hepatitis			

11. How common is it for **GPs** to test for hepatitis **C** when patients present with the following indications or risk factors:

	Very common	Variable or not routinely	Rarely or never	Unsure
A request from a patient concerned that they may have been exposed				
Migrants from hepatitis C endemic areas				
Injecting Drug Users (IDUs)				
Sex workers				
Homosexual men (MSM)				
HIV positive patients				
Hepatitis B positive patients				
Patients with abnormal liver function tests				
Second (repeat) abnormal liver function test				
Jaundiced patients or those exhibiting signs and symptoms of hepatitis				

12. [If **YES** to testing for hepatitis B or C to any of the mentioned subgroups]
is **individual co-payment/contribution** required for hepatitis B or C screening from migrants from hepatitis B or C endemic areas?
- Yes – contribution required from all
 - No – free for all
 - Only free for some (please indicate for which subgroups co-payment is not required)_____
 - Unsure

Section 3: Pre-test information and advice (counselling) before testing:

Content of pre-test information

13. How common is it for **GPs** to provide information and advice (counselling) on the following topics **before** testing a patient for hepatitis B and/or C:

	Very common	Variable or not routinely	Rarely or never	Unsure
Modes of transmission				
General information about the virus				
The test itself				
Implications of a positive test				

Future effect on relationships/social network				
Support available to patient				
Treatment options				

Section 4: Part 1: Disease-related advice and guidance (counselling) following a positive result:

14. Who informs the patient of a positive result?
- ☐ The GP requesting the test
 - ☐ Community or practice nurses
 - ☐ Infectious disease specialists
 - ☐ Hepatologists/Gastroenterologists
 - ☐ Others (please specify)
 - ☐ Unsure
15. Are patients provided with disease-related advice and guidance (counselling) **by their GP** following a positive test result?
- ☐ Always
 - ☐ Often
 - ☐ Sometimes
 - ☐ Never
 - ☐ Unsure
16. Are patients referred to **other health services/ specialists** for disease-related advice and guidance (counselling) following a positive diagnosis for viral hepatitis in primary care/by a GP?
- ☐ Yes
 - ☐ Sometimes
 - ☐ No
 - ☐ Unsure
17. [If **YES** or **SOMETIMES** to referral of positive patients]
Which services/professionals are they referred to? Please choose all that apply
- ☐ Public health services/health protection units
 - ☐ Infectious Disease specialists (not in public health services/health protection units)
 - ☐ Gastroenterologists/Hepatologists
 - ☐ Others (please specify)

Section 4: Part 2: Content of disease-related advice and guidance (counselling)

18. How common is it for **GPs** to include the following topics in disease-related advice and guidance (counselling) following a positive test result for hepatitis B and/or C:

	Very common	Variable or not routinely	Rarely or never	Unsure
General information about the disease				
Hygiene measures to protect transmission to others				
Contact tracing				
Other tests required				
What to expect, onward referral				
Treatment options, benefits and side effects				
The importance of a healthy lifestyle, especially the damaging role of alcohol consumption				
Mental health promotion and staying positive				
Patient organisations / support groups				

Section 5: Referral and clinical management:

19. Which hepatitis B or hepatitis C positive patients are referred **from GPs to specialist care** for chronic viral hepatitis?
- ☐ All patients
 - ☐ A selection based on clinical indicators
 - ☐ Unsure

20. [If are referred to specialist care only a selection based on clinical indicators)

What are these clinical indicators? Please choose all that apply.

- ☐ Viral load
- ☐ HBe antigen status
- ☐ ALT
- ☐ Unsure
- ☐ Other (please specify)

21. How common is it that the following patients would be **referred back to their GP** from specialist care?

Patient category	Very common	Variable or not routinely	Rarely or never	Unsure
Those who do not qualify for treatment after the initial evaluation				
Those undergoing antiviral treatment				
Those who have sustained virological response due to treatment				
Those who are non responders to treatment				

22. How common is it that a **GP** would be involved in monitoring the following indicators in a patient **undergoing antiviral treatment**?

Patient indications	Very common	Variable or not routinely	Rarely or never	Unsure
ALT levels				
Viral load				
Side effects				

Section 6: Contact tracing and vaccination:

23. Is **hepatitis B screening/testing** offered to **contacts** (household and/or sexual contacts) of **hepatitis B** positive patients?

- ☐ No
- ☐ Yes – all contacts
- ☐ Yes – a selection of contacts (please specify) _____
- ☐ Unsure

24. [If **YES** to hepatitis B screening offered to contacts of hepatitis B positive patients]

Are **hepatitis B negative contacts** (household and/or sexual contacts) of **hepatitis B** positive patients **vaccinated**?

- ☐ No
- ☐ Yes – all hepatitis B negative contacts
- ☐ Yes – a selection of hepatitis B negative contacts (please specify)
- ☐ Unsure

25. [If **YES** to vaccination of hepatitis B negative contacts]

Who has the main responsibility for the **vaccination of contacts**?

- ☐ General Practitioners
- ☐ Public health services/health protection units
- ☐ Sexual Health Services
- ☐ Hospitals/clinics
- ☐ Other (please specify)
- ☐ Unsure

26. Is **hepatitis C screening** offered to **contacts** (household and/or sexual contacts) of **hepatitis C** positive patients?

- ☐ No
- ☐ Yes – all contacts

- Yes – a selection of contacts (please specify)
- Unsure

27. [If **YES** to screening offered to contacts of hepatitis B or C positive patients]

Who has the main responsibility for the screening/testing of contacts for hepatitis B and/or C?

- General Practitioners
- Public health services/health protection units
- Sexual Health Services
- Hospitals/clinics
- Other (please specify)

Section 7: Professional practice and training:

28. How common is it for GPs to have the following available for patients:

	Very common	Variable or not routinely	Rarely or never	Unsure
Materials about viral hepatitis in the national language				
Materials about viral hepatitis in other languages				
Interpreter services via a telephone				
Face to face interpreter services				

29. Is training available for GPs to improve their knowledge and skills in viral hepatitis?

- Yes (please give details)
- No
- Unsure

Make a comment on your choice here _____

Section 7: Professional practice and training for hepatitis B:

30. Are there any official national guidelines about **Hepatitis B** screening and patient management in place in your country? If yes, please give name and publisher.

Guidelines	
General hepatitis B guidelines	
Specific hepatitis B guidelines for general practitioners	
Other hepatitis B guidelines	

31. Does this specific guideline for general practitioners include information about: (please choose all that apply)

- ☐ Clinical indications and risk factors to prompt a test for hepatitis B
- ☐ Pre-test information and advice for patients
- ☐ Disease-related advice and guidance (counselling) for patients following positive diagnosis
- ☐ Onward referral of chronic viral hepatitis patients to other services
- ☐ Recommendations to tailor services or information for people from a migrant or ethnic minority background
- ☐ Assessment of liver disease
- ☐ Treatment strategies

32. Are there any official national guidelines about **Hepatitis C** screening and patient management in place in your country? If yes, please give name and publisher.

Guidelines	
General hepatitis C guidelines	

Specific hepatitis C guidelines for general practitioners	
Other hepatitis C guidelines	

33. Does this specific guideline for general practitioners include information about: (please choose all that apply)

- ☐ Clinical indications and risk factors to prompt a test for hepatitis C
- ☐ Pre-test information and advice for patients
- ☐ Disease-related advice and guidance (counselling) for patients following positive diagnosis
- ☐ Onward referral of chronic viral hepatitis patients to other services
- ☐ Recommendations to tailor services or information for people from a migrant or ethnic minority background
- ☐ Assessment of liver disease
- ☐ Treatment strategies

Section 8: Barrier questions

Uptake of screening among at risk groups

34. To what extent do you agree with the following statements as explanations of the current low uptake of hepatitis B and C screening among people from a migrant or ethnic minority background in your country.

Statements	Strongly disagree	Disagree	Neither agree nor disagree	Agree	Strongly agree
Limited awareness and knowledge about hepatitis B and C in general (including the ways of transmission) and their consequences (e.g. the link to liver cancer)					
Subjective feeling of being healthy and hence unlikely to be infected with hepatitis B/C					
First generation migrants from hepatitis B and C endemic countries are not aware that they have a significantly higher risk of being infected with hepatitis B/C					
Limited awareness that screening and subsequent treatment can prevent future complications					
Fear of social stigma and discrimination if found to be hepatitis B/C positive (e.g. fear of losing job)					
Lack of information about where to go for a test					
Lack of access to free/affordable health care					
Language barriers when visiting health services (limited availability of translated materials or interpreter services)					

35. If you think there are other explanations, please give details in the box below.

Screening offered by primary health care providers

36. To what extent do you agree with the following statements as explanations of why migrants are not being screened/tested for hepatitis B/C at the point of first contact with primary health care services/GPs in your country.

Statements	Strongly disagree	Disagree	Neither agree nor disagree	Agree	Strongly agree
Health services are unable to identify patients with migration-related risk factors (such as country of birth or ethnic origin) as this data is not routinely collected					
Primary care providers/GPs are not aware that migrants from hepatitis B and C endemic countries have a significantly higher risk and should be offered screening					
Patients refuse testing despite primary care providers/GPs offering screening					
Limited awareness among primary health care providers/GPs about the scope of new, improved anti-viral treatments that can potentially cure the disease or significantly reduce disease progression					
Primary care providers/GPs rarely have translated materials about viral hepatitis or interpreter services available for patients					
Hepatitis screening of asymptomatic risk groups is generally not covered under the general health care service/insurance scheme in my country					
There is limited guidance available to primary health care professionals/GPs on screening for viral hepatitis among at risk groups					
Health care professionals/GPs do not have time to offer screening					

37. If you think there are other explanations, please give details in the box below.

Disease-related counselling, onward referral and clinical management of hepatitis B/C patients.

38. To what extent do you agree with the following statements as explanations of why hepatitis B/C cases do not reach specialized health care (e.g. hepatologists) for further investigation and treatment in your country.

Statements	Strongly disagree	Disagree	Neither agree nor disagree	Agree	Strongly agree
In antenatal screening programmes the focus is mainly on vaccination of the baby of hepatitis B positive mothers, not on hepatitis care for the women testing positive					
Time constraints affect health care professionals/GPs ability to provide patients with disease-related counselling and referral advice					
Some health care services are not reimbursed for providing disease-related counselling and referral advice to patients					
Newly diagnosed patients generally do not receive comprehensive counselling on the consequences of the disease, treatment options and referral, and hence do not seek specialist care					

There are too few specialists to whom the patients can be referred to for specialized care					
The antiviral treatment itself is generally not covered under the general health care service/insurance scheme in my country					
Patients are referred to the specialist but refuse further investigation or treatment					
There is limited guidance available to primary health care professionals about onward referral, counselling and patient management of hepatitis B/C patients					
Although training on viral hepatitis management is available for health care providers, uptake is generally low among professionals.					
Patients from a migrant or ethnic minority background face language barriers when visiting health services (limited availability of translated materials or interpreter services)					

39. If you think there are other explanations, please give details in the box below:

Comments

40. If you have any comments in general or regarding the screening, counselling, referral and/or treatment of Hepatitis B/C in your country, we would be grateful to learn more and benefit from your experience. Please write any remarks in the text box below.

Thank you for completing this survey.

Allegato 2.

Sintesi degli studi sulle pratiche di counselling e di invio alle cure specialistiche reperiti tramite la ricerca della letteratura

Reference	Type of study	Counselling	Referral	Hep B	Hep C	Intervention	N. of patients involved	Year	Country	Actors involved	Target
Abou-Saleh M, et al. The effectiveness of behavioural interventions in the primary prevention of hepatitis C amongst injecting drug users: a randomised controlled trial and lessons learned. <i>Harm Reduct J.</i> 2008;5:25.	RCT of EPC intervention in comparison with SEC	yes	no	no	yes	Comparing Enhanced Prevention Counselling with Simple Education within 8 weeks. All sessions last between 40–60 minutes.	95	2008	UK	Drug clinic workers	IDUs
Anderson EM, et al. Evaluation of a general practice based hepatitis C virus screening intervention. <i>Scott Med J.</i> 2009 Aug;54(3):3-7.	pre-post intervention study	yes	yes	no	yes	Full pre-test counselling and blood samples taken from those eligible in an area of high HCV and drug use prevalence, who approached a GP. Patients returned to the GP for their results. HCV antibody, HCV RNA + or equivocal or not known were offered referral to a single Hepatology unit for further management.	1165	2009	UK	GPs	Former IDUs
Baird J, et al. Implementation of universal antenatal screening for HIV and hepatitis B—lessons for future work. <i>J Public Health Med.</i> 2003 Jun;25(2):171-3.	Prevalence study	yes	yes	yes	no	A midwifery manager appointed in each trust to coordinate the screening programme to ensure that monitoring information was collected and reviewed at regular intervals. Midwives were also responsible for ensuring communication and confidentiality of test results and for overseeing arrangements for specialist follow-up. Information leaflets were developed to explain the screening tests to pregnant women. Follow-up arrangements for infected women and their babies were put in place.	n.a.		UK	Obstetricians	Pregnant women

Brant L, et al. Pathways of care and resource utilization in a national cohort of patients with transfusion-acquired hepatitis C. J Viral Hepat. 2005 Nov;12(6):618-26	no	yes	no	yes	Over 70% of patients referred to specialist care following HCV diagnosis. Patients who were older or who had normal liver function were less likely to be referred to specialist-care; younger patients and those with abnormal liver function were more likely to have undergone liver biopsy and to have received treatment.	826	2005	UK	GPs	HCV+ patients
Budd J, et al. Hepatitis B vaccination and injecting drug users. Br J Gen Pract. 2004 Jun;54(503):444-7.	Report	yes	no	yes	no	275	2004	UK	GPs	IDUs
de Jong DJ, et al. Referral of hepatitis C virus seropositive patients in primary care in the Netherlands. Neth J Med. 2008 Jan;66(1):42-3.	Prevalence study	no	yes	no	yes	56	2008	NL	GPs	HCV+ patients

Giannini EG, et al. A significant proportion of patients with chronic hepatitis B who are candidates for antiviral treatment are untreated: A region-wide survey in Italy. J Clin Gastroenterol. 2009 Nov-Dec;43(10):1001-7.	Prevalence study	no	yes	yes	no	Assessment of current experts' recommendations for treatment are actually in Liguria	362 HbsAg+ patients	2009	IT	Specialists	General population
Gilbert RL, Costella A, Piper M, Gill ON. Increasing hepatitis B vaccine coverage in prisons in England and Wales. Commun Dis Public Health. 2004 Dec;7(4):306-11.	Prevalence study	yes	no	yes	no	Offer of HBV vaccine to all new inmates entering prison. Information about hepatitis B and the vaccination programme was given to all prisoners at their reception interview. Prisoners > 18 years were vaccinated with Engerix B vaccine following the 0, 7, and 21 days super-accelerated schedule. Juvenile offenders < 18 years were vaccinated following the accelerated 0, 1 and 2 month schedule. Both schedules included a fourth dose after 12 months.	around 14,000	2004	UK	Nurses	Prisoners
Goldberg D, Brown G, Hutchinson S, Dillon J, Taylor A, Howie G, et al. Hepatitis C action plan for Scotland: phase II (May 2008-March 2011). Euro Surveill. 2008 May 22;13(21).	Action plan for Scotland	no	yes	no	yes	Initiatives to train the workforce in, and educate young people about, hepatitis C will be implemented and awareness-raising campaigns to promote hepatitis C testing will be undertaken. The NHS Boards will work with Community Health Partnerships to develop and implement a plan, incorporating innovative approaches, to improve Hepatitis C testing and referral activities by GPs and other community setting practitioners. Plan to be developed by March 2009 and implemented throughout 2009-2011.	not pertinent	2008	UK	GPs and other community setting practitioners	HCV+ patients

Horne JA, et al. Screening for hepatitis C virus in the Dartmoor prison population: an observational study. J Public Health (Oxf). 2004 Dec;26(4):372-5.	Observational study	yes	yes	no	yes	Testing all prisoners for HCV, individual pre-test counselling if they accepted the test, referral to a specialist for confirmatory testing, consideration for liver biopsy and possible anti-viral treatment.	3034	2004	UK	Health care staff working in the prison setting	Prisoners
Irving WL, et al. Clinical pathways for patients with newly diagnosed hepatitis C - what actually happens. J Viral Hepat. 2006 Apr;13(4):264-71.	Retrospective cross-sectional study	no	yes	no	yes	Record-linkage from multiple sources to verify whether all newly diagnosed anti HCV + patients are referred to an appropriate clinic for further investigation and management. For patients not referred for specialist care, a questionnaire was sent to clinicians to identify reasons for non-referral.	256	2006	UK	GPs	All serum samples referred to Public Health Laboratory on which anti HCV testing was performed

Jack K, et al BJ. Clinical trial: a primary-care-based model for the delivery of anti-viral treatment to injecting drug users infected with hepatitis C. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2009 Jan;29(1):38-45.	Prevalence study	yes	yes	yes	yes	Pre-test counselling, HBV and HCV testing, liver biopsy offered to be carried out in the local hospital. Patients with a >10 years history of drug use advised to have an ultrasound and liver biopsy to exclude cirrhosis. Those with a history of current or previous mental illness were discussed with the GP and reviewed by the hospital consultant. Treatment on site for those suitable for treatment. HCV+ clients not treated received harm reduction and health education advice in conjunction with their drugs worker; observation for stigmata of chronic liver disease and advice to undergo further investigations if indicated and on-going reassessment for eligibility treatment.	353	2009	UK	Nurse, consultant in infectious diseases, GPs, service and drug workers	IDUs
---	------------------	-----	-----	-----	-----	--	-----	------	----	---	------

Lindenburg CE, et al. Hepatitis C testing and treatment among active drug users in Amsterdam: results from the DUTCH-C project. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2011 Jan;23(1):23-31.	Observational study	yes	yes	no	yes	Testing, counselling and treatment offered to IDUs. If needed, psychiatric medication was started, after which HCV treatment possibilities were re-evaluated. Addiction specialists consulted. Each patient's GP was consulted if possible. Patients refusing liver biopsy but requesting treatment were allowed to initiate treatment if no exclusion criteria were present. Anytime during treatment, the patients could be referred to other care providers. Extensive counselling helped resolving adverse side-effects of treatment.	497	2011	NL	Physicians, nurses, liver specialist, psychiatrist, virologists, addiction specialists	IDUs
Main J, Thomas H. Hepatitis C: How should we manage the patient? <i>J Viral Hepat.</i> 2004 Sep;11 Suppl 1:19-22.	Review	yes	yes	no	yes	Recommendations for clinicians.	not pertinent	2004	UK	GPs, specialist	Patients with HCV infection
Matthews GV, Nelson MR. The management of chronic hepatitis B infection. <i>Int J STD AIDS.</i> 2001 Jun;12(6):353-7.	Review	yes	no	yes	no	Recommendations on counselling.	not pertinent	2001	UK	Health care workers	Patients with chronic HBV infection
Miles L, et al. Hepatitis B: how many patients are counselled on transmission prevention and how many contacts are offered vaccination? <i>Commun Dis Public Health.</i> 2002 Jun;5(2):165-6.	Prospective study	yes	no	yes	no	Recommendation to develop a comprehensive contract tracing service to prevent transmission.	122	2002	UK	GPs, hospital doctors, genito-urinary specialists, prison doctors.	HBV positive patients

Mostert M, et al. Hepatitis B awareness and screening programmes for chinese communities in the netherlands: Successful identification of patients with active liver disease. Journal of Hepatology. 2011;54:S154.	Poster	no	yes	yes	no	Two local screenings campaigns were held within the Chinese community in the Netherlands; in 2009 and 2010 in Rotterdam and The Hague. These campaigns were organised in cooperation with the local Chinese associations, public health centres and hospitals. They combined disease awareness activities with free HBV testing at outreach locations.	2300	2011	NL	Not specified	Chinese community in the Netherlands
Mostert MC, et al. Referral of chronic hepatitis B patients from primary to specialist care: making a simple guideline work. J Hepatol. 2004 Dec;41(6):1026-30.	Retrospective patient files analysis and a prospective cohort study	yes	yes	yes	no	To make the selection of HBV patients at the primary care level possible, the Department of Infectious Diseases of the PHS of Rotterdam and the University Medical Center Rotterdam (Erasmus MC) in 1996 developed a simple guideline to identify and refer people with chronic HBV infection for medical assessment by a specialist.	Retrospective study: 376; Prospective study: 232.	2004	NL	GPs	Chronic HBV patients
Murray E, Jones D. Audit into blood-borne virus services in Her Majesty's Prison Service. Int J STD AIDS. 2008 May;19(5):347-8.	Retrospective study (audit report)	yes	yes	no	yes	Assessment of current hepatitis C services for female prisoners.	69	2008	UK		female prisoners
Parkes J, et al. Variation in hepatitis C services may lead to inequity of health-care provision: a survey of the organisation and delivery of services in the United Kingdom. BMC Public Health. 2006;6:3.	Cross-sectional questionnaire survey	no	yes	no	yes	A national survey to determine workload, configuration and care processes of current UK services available to manage patients with chronic hepatitis C.	344 clinicians managing patients HCV+	2006	UK	Hepatologists, Infectious Disease physicians, gastroenterologists, Genitourinary physicians	Patients with chronic hepatitis C
Pars LL, et al. Towards an evidence-based guideline for counselling of chronic hepatitis B virus infected patients. Liver Int. 2007 Jun;27(5):731-2.	Letter to the editor	yes	no	yes	no	Development of an evidence-based guideline for counselling of chronic HBV patients. The complete guideline is available in English at http://www.ggd.rotterdam.nl/smartsite2122437.dws .	n.a.	2007	NL	Health care workers	Patients with chronic HBV infection

Peat M, et al. Audit of bloodborne virus infections in injecting drug users in general practice. Commun Dis Public Health. 2000 Dec;3(4):244-6.	Study of prevalence/Pil of study	yes	yes	yes	yes	yes	Testing for HBV, HCV and HIV infection; HBV immunisation; counselling support and referral for patients found to have antibodies to HCV.	115	2000	UK	General practitioners	patients identified as present or past injecting drug users (IDUs)
Perrett SE. Prisoner health: assessing a nurse-led hepatitis C testing clinic. Br J Nurs. 2011 May 27-Jun 9;20(10):611-4.	Prospective study	yes	yes	no	yes	yes	A nurse-led HCV testing programme offered to all prisoners within the substance misuse unit at a local prison in South Wales.	176	2011	UK	Nurse specialists	Prisoners
Poll R. The role of the community nurse in hepatitis C diagnosis and treatment. Br J Community Nurs. 2009 Jul;14(7):292, 4-6.	Review	yes	yes	yes	yes	yes	Overview of the diagnosis and management of hepatitis C with the aim to educate community nurses about this viral infection.	not pertinent	2009	UK	Community nurses	People at risk of HCV infection
Richens J, et al. A randomised controlled trial of computer-assisted interviewing in sexual health clinics. Sex Transm Infect. 2010 Aug;86(4):310-4.	RCT	yes	no	yes	yes	yes	Assessment of the impact of computer-assisted interview compared with pen and paper on disclosure of sexual behaviour, diagnostic testing by clinicians, infections diagnosed and referral for counselling.	2351	2010	UK	Clinical staff, nurse practitioners, junior doctors, physicians, specialist trainees, consultants	Sexual health clinic attenders
Rogers G, Campbell L. Hepatitis C virus: its prevalence, implications and management. Nurs Times. 2003 Dec 16-2004 Jan 5;99(50):30-1.		yes	no	no	yes	yes	Description of the role of the specialist nurse at the hepatitis service at the Chelsea and Westminster Hospital		2003	UK	Hepatitis nurse specialist	Patient with HCV infection
Sabbatani S, et al. [HIVab, HCVab and HBsAg seroprevalence among inmates of the prison of Bologna and the effect of counselling on the compliance of proposed tests]. Epidemiol Prev. 2004 May-Jun;28(3):163-8.	Prevalence study	yes	yes	yes	yes	yes	HIV, HBV, and HCV screening among Bologna's prison inmates and pre-test counselling provided by a multi-disciplinary group with cultural mediators and psychologists. All subjects receiving multi-focal counselling reached better compliance levels: 16% vs. 1% for HBV and 35% vs. 0.3% for HCV, with statistically significant coefficients of contingency.	433	2004	IT	Cultural mediators, psychologists, prison physicians and health care workers.	Prison inmates

Schmidt AJ, Marcus U. Self-reported history of sexually transmissible infections (STIs) and STI-related utilization of the German health care system by men who have sex with men: data from a large convenience sample. <i>BMC Infect Dis.</i> 2011;11:132.	Prevalence study	yes	no	yes	yes	4385	2011	DE	General practitioners, specialist	MSM
Shutt JD, et al. Impact of a clinical nurse specialist on the treatment of chronic hepatitis C. <i>Br J Nurs.</i> 2008 May 8-21;17(9):572-5.	Retrospective case study	yes	yes	yes	yes	118	2008	UK	Clinical nurse specialist	HCV PCR-positive cases
Skipper C, et al. Evaluation of a prison outreach clinic for the diagnosis and prevention of hepatitis C: implications for the national strategy. <i>Gut.</i> 2003 Oct;52(10):1500-4.	Prospective study/Prevalence study	yes	yes	no	yes	1618	2003	UK	Nurse specialist, Health professionals.	Male prisoners
Sonder GJ, et al. Prophylaxis and follow-up after possible exposure to HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus outside hospital: evaluation of policy 2000-3. <i>BMJ.</i> 2005 Apr 9;330(7495):825-9.		yes	yes	yes	yes	1381	2005	NL	People with possible exposure to HIV, HBV, and HCV outside hospital.	
Spada E, et al. Evaluation of the compliance with the protocol for preventing perinatal hepatitis B infection in Italy. <i>J Infect.</i> 2011 Feb;62(2):165-71.	Observational multicenter study	yes	no	yes	no	17260	2011	IT	Health care professionals	Pregnant women and newborns

Stroffolini T, et al. Factors affecting the compliance of the antenatal hepatitis B screening programme in Italy. <i>Vaccine</i> . 2003 Mar 7;21(11-12):1246-9.	Observational multicenter study	yes	no	yes	no	To assess the effectiveness in the prevention of perinatally transmitted HBV infection.	11858	2003	IT	Health care professionals	Pregnant women and newborns
Stroffolini T, et al. Current practice of hepatitis C treatment in Southern Italy. <i>Digestive and Liver Disease</i> . 2010;42(11):822-5.	Prospective study	yes	yes	no	yes	<p>A prospective study enrolling over a 6-month period (february-july 2009) all consecutive anti-HCV positive subjects initially referred (naïve patients) to 12 liver units in Southern Italy to evaluate the rate of antiviral treatment and the causes for no treatment in HCV-RNA positive subjects. Of 534 HCV-RNA positive subjects, 66.9% were not treated for the following reasons: 49.9% were older than 65 years of age (75% of them >70 years), 14.3% had normal liver enzymes, 13.2% had compensated/decompensated cirrhosis, 10.4% refused treatment, 9.8% had ongoing substance or alcohol abuse. Females and subjects with low educational level were more likely to decline therapy.</p>	608	2009	IT	Gastroenterol ogists, hepatologists, infectious diseases specialists	Anti-HCV positive subjects

Tait JM, et al. The impact of a managed care network on attendance, follow-up and treatment at a hepatitis C specialist centre. <i>J Viral Hepat.</i> 2010 Oct;17(10):698-704.	Retrospective study	no	yes	no	yes	no	yes	1767	2010	UK	GPs, nursing staff, social workers.	Individuals with a positive hepatitis C antibody test
Thomas HC. Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: A summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative. <i>Journal of Hepatology.</i> 2007;47(4):588-97.	Best practice (review)	no	yes	yes	no	no	no	Recommendations for treatment.	2007	UK	General practitioners, specialists	Patients with chronic HBV infection
Tiffen L, Sheridan S. Improving take-up of hepatitis C services. <i>Nurs Times.</i> 2002 Oct 22-28;98(43):30-2.	Pre-post intervention study	yes	yes	no	yes	no	yes	Nursing and medical teams from a hepatology clinic and a general practice joined forces to address the issue of non-attendance at appointments by HCV+ patients who had been referred to the clinic by the GP. A stepped approach, incorporating structured visits first to the GP and then to the hospital, was implemented and clients were given detailed information, backed by leaflets on hepatitis C and the clinic.	2002	UK	Nurse specialists, health professionals	Patients who test positive for HCV
Tompkins CN, et al. Impact of a positive hepatitis C diagnosis on homeless injecting drug users: a qualitative study. <i>Br J Gen Pract.</i> 2005 Apr;55(513):263-8.	Qualitative study	yes	no	no	yes	no	yes	Exploring the impact of a positive hepatitis C diagnosis on homeless injecting drug users.	2005	UK	Health care workers, hospital staff.	Homeless IDUs

van der Veen YJ, et al. Cultural tailoring for the promotion of hepatitis B screening in Turkish Dutch: a protocol for a randomized controlled trial. BMC Public Health. 2010: 67	Protocol of a RCT	yes	yes	yes	no	An individually tailored and a culturally tailored internet interventions promoting HBV-screening in first generation Turkish immigrants in the Netherlands, aged 16-40.	2010	NL	Turkish immigrants in the Netherlands, aged 16-40
van Steenberghe Jet al. Much gained by integrating contact tracing and antenatal screening program in Amsterdam, 1992-1999. J Hepatol. 2004 Jun;40(6):979-85.	Descriptive study	yes	yes	yes	no	An enhanced tracing and serologic screening of contacts of all reported HBsAg-positive pregnant women, providing immunisation for susceptible contacts, or, for chronically infected individuals counselling and referral for antiviral treatment if justified.	1100	2004	Health professionals screened HBsAg positive
van Wijk PT, et al. Differences between hospital- and community-acquired blood exposure incidents revealed by a regional expert counseling center. Infection. 2006 Feb;34(1):17-21.	Descriptive study	yes	yes	yes	yes	Establishment of an easily accessible regional expert counseling center, operating 24 h a day, for all accidental blood exposures. Tasks of the center were to register incoming calls, to inform and counsel the victim, to assess the risk of the incident, and to provide a plan of further actions, including prophylactic measures.	454	2006	Medical specialist, GPs, public health physicians, occupational health practitioners.
van Wijk PT, et al. Variation in interpretation and counselling of blood exposure incidents by different medical practitioners. Am J Infect Control. 2008 Mar;36(2):123-8.	Descriptive study	yes	no	yes	yes	Assessment of blood exposure incidents in counsellors from different health care settings and/or with a different medical background.	158	2008	HIV/AIDS specialists, public health physicians trained in infectious diseases, occupational health practitioners, medical microbiologist practicing in hospitals.

Veldhuijzen IK, et al. Accuracy of a referral guideline for patients with chronic hepatitis B in primary care to select patients eligible for evaluation by a specialist. Gut. 2007 Jul;56(7):1027-8.	Letter to the editor	no	yes	yes	no	A guideline for the referral of patients with chronic HBV in primary care, based on HBeAg status and ALT level, has been in use in Rotterdam since 2002.	464	2007	NL	GPs	Patients with chronic HBV infection
Veldhuijzen IK, et al. Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis B virus infection is cost-effective. Gastroenterology. 2010 Feb;138(2):522-30.	Cost-effectiveness analysis	yes	yes	yes	no	To assess the cost-effectiveness in The Netherlands of systematically screening migrants from countries that have high and intermediate HBV infection levels.	44000 HBsAg carriers	2010	NL	GPs, specialist.	Migrants born in intermediate- and high-prevalence countries
Weightman R, Walton R, Bury J. Audit of bloodborne virus prevention activity with drug users seen in primary care. Commun Dis Public Health. 2004 Dec;7(4):301-5.	Retrospective cross-sectional study	yes	no	yes	yes	Audit of bloodborne virus prevention activity with drug users seen in primary care.	1278	2004	UK	GPs	People with a history of problem drug use
Whalley S, et al. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. Clin Med. 2007 Apr;7(2):119-24.	Retrospective study	no	yes	yes	yes	Study based on patients attending an outpatient hepatology clinic in Bury St Edmunds, between 1 August 2003 and 31 July 2004. This paper discusses the annual incidence of liver disease and resource costs in providing a hepatology service for all new outpatient referrals to a secondary care setting.	200	2007	UK	Gastrohepatologist consultants	Patients with liver disease
Zanetti AR, et al. Primary prevention of hepatitis C virus infection. Vaccine. 2003 Jan 30;21(7-8):692-5.	Review	yes	no	no	yes	Review from the literature of the preventive measures and recommendations which can help to minimise the risk of acquiring and transmitting HCV.	not pertinent	2003	IT	Not specified	HBV+ patients; people at risk of HBV infection.

Zuure FR, et al. Using mass media and the internet as tools to diagnose hepatitis Infections in the general population. <i>American Journal of Preventive Medicine</i> . 2011;40(3):345-52.	Pilot study	no	yes	no	yes	A mass media campaign, combined with an Internet risk assessment and an Internet-mediated blood-testing procedure for HCV to identify individuals infected with HCV in the general population. From april 2007 to december 2008, individuals in HCV risk groups were referred to an online, previously validated risk-assessment questionnaire. Individuals at risk could download a referral letter for a free, anonymous HCV blood test in a nonclinical setting. Test results could be obtained online, 1 week later, using a personal log-in code. Anti-HCV-positive participants were requested to visit the Public Health Service for confirmation and RNA testing. Chronically HCV-infected individuals were referred for treatment.	5368	2011	NL	Public health services	Individuals at risk for HCV infection
Zuure FR, et al. Reasons for compliance or noncompliance with advice to test for hepatitis C via an internet-mediated blood screening service: a qualitative study. <i>BMC Public Health</i> . 2011;11:293.	Qualitative study	yes	yes	no	yes	The Hepatitis C Internet Project consisted of a public media campaign that addressed HCV risk factors and referred risk groups to an online HCV risk assessment questionnaire. A low threshold, internet-mediated blood testing service was set up to identify individuals infected with HCV in the general population.	33	2011	NL		People at risk of HCV infection

DE: Germany; GP: general practitioner; HU: Hungary; IDU: Injecting-drug user; IT: Italy; n.a.: not available; NL: The Netherlands; UK: United Kingdom

Allegato 3.

I Country Profile

Country Profile

Hepatitis B and C in the United Kingdom

By the HEPscreen WP4 Team:

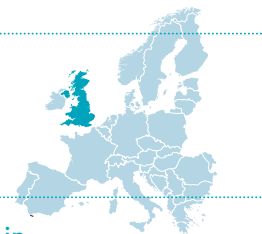
Abby Falla, Amena Ahmad, Miriam Levi and Irene Veldhuijzen



This document has four parts. The first part presents **demographic and epidemiological data** including the estimated burden of viral hepatitis in migrants. The second part summarises the data gathered via a **survey among experts in public health and in health care services** involved in viral hepatitis screening or clinical management. The third part lists **guidelines about viral hepatitis** available. Finally, an overview of the **health system context and the history of migration** is included.

Part 1 : Demographics and epidemiology

- ▶ Population: 61 million (2009)
- ▶ Migrant population (foreign born): 6.9 million (11.3% of total pop.)
- ▶ Hepatitis B prevalence: 0.54% (~330,000 cases)
- ▶ Hepatitis C prevalence: 0.6%



Burden of chronic hepatitis B (CHB) and C among migrants in the United Kingdom

The UK has a low baseline CHB prevalence of 0.54%. However, many first generation migrants (FMG) in the UK originate from countries with an intermediate or high hepatitis B endemicity. The number of irregular migrants is estimated to range between 524,000 – 947,000. These mainly originate from Jamaica, Nigeria, Pakistan, China, Turkey and India, all of which are intermediate to high hepatitis B endemicity countries. Based on robust studies and model calculations, the HCV prevalence in the general population is estimated to be 0.6%

in England and Wales and 1% in Scotland in the 15 – 59 yrs. age group. Based on reported numbers of laboratory confirmed cases, an estimated 36-38% of HCV-infected individuals have been diagnosed, i.e. more than 60% cases remain undiagnosed. IDU is the major risk factor in >90% of cases in the UK. Due to a high prevalence in countries of origin, migrants from countries with historic links to the UK, such as India and Pakistan, and from eastern European (former Soviet) countries are also affected.

Estimated number of CHB cases among the five main CHB affected migrant populations in the UK

Country of Birth of Main Migrant Populations	FGM Population Size in 2009 (1000s)	Estimated CHB prevalence	Estimated number of CHB cases among migrants
Nigeria	166,000	11.6 – 15.1	19,206 – 25,000
India	661,000	2.9 – 3.6	19,301 – 23,466
Pakistan	427,000	3.6 – 4.6	15,329 – 20,283
Zimbabwe	126,000	10.7 – 17.1	13,482 – 21,559
South Africa	220,000	4.7 – 7.7	10,296 – 16,940

Liver disease burden and hepatitis care performance

The estimated age-standardised mortality rates of cirrhosis and liver cancer in the UK are, respectively, 14.9 and 3.6 for men and 7.6 and 1.7 for women (per 100,000).¹ Hepatitis care performance in 30 European countries is com-

pared in the Euro Hepatitis Index and the UK ranks 7th in this comparison. The UK has the highest score in the sub-discipline ‘National strategy/patient involvement and rights’, together with France and Bulgaria.²

References

¹ EASL (2013). The Burden of Liver Disease in Europe: A review of Available Epidemiological Data

² Health Consumer Powerhouse (2012). Euro Hepatitis Index 2012 Report

Part 2 : Survey among experts in health care and public health

In this online survey, we explored current practices and envisaged a 'patient pathway' from screening and diagnosis, to counselling and referral, to clinical management and treatment. Data were collected from 51 experts across six specialities: public health; antenatal care; general practice; sexual health services; health care for asylum seekers; and specialist secondary care.

Screening for Hepatitis B and C

We explored how common it is for population/risk groups to be screened for hepatitis B/C. Responses revealed inconsistencies in screening practices as evident in the table below¹.

Population Groups	Screening for Hepatitis B (HBV)	Screening for Hepatitis C (HCV)
Pregnant women	Very frequently practiced	Rarely practiced by ANC, varied response from PHE
First generation/resident migrants	Commonly practiced in SHS, sporadic practice by GPs, varied response from PHE	Varied response in all surveys
Asylum seekers	Varied response in all surveys	
People who inject drugs (PWID)	Very frequently practiced by GPs and SHS, varied response from PHE	Very frequently practiced by SHS, varied response from GPs and PHE
Sex workers	Very frequently in SHS, common practice among GPs, varied response from PHE	Common practice by GPs, sporadic practice in SHS, varied response from PHE
MSM	Very frequently practiced by SHS, common practice in GPs, varied response from PHE	Varied response
HIV positive patients	Common practice in GPs and SHS, varied response from PHE	Common practice in SHS and PHE, varied response from GPs
Patients with 2nd abnormal liver function test (LFT)	Common practice in GPs, varied response from PHE	Commonly practiced among GPs, varied response from PHE
Patients with clinical symptoms	Common practice (according to GPs and PHE)	Varied response
On patient's request	Common practice in GPs and SHS	Commonly practiced by GPs and SHS
Contacts of hepatitis B/C pos. patients	Very frequently practiced in SHS, common practice by ASCP and Sp., varied response from GPs and PHE	Varied responses from PHE, ASCP, Sp and SHS; GPs are mostly unsure
Contacts of hepatitis B pos. pregnant women	Varied response	-
Hepatitis C pos. patients for Hepatitis B, and vice versa	Very frequently practiced by ASCP and Sp., common practice by GPs and SHS, varied response from PHE	

Legend

Labelled as:	Corresponds to...% in questionnaire survey
Very frequently practiced	>= 85% - Yes/Very common/on a regular basis
Commonly practiced	60% - 84.9% - Yes/Very common/on a regular basis
Not practiced	>= 85% - No/rarely or never
Rarely practiced	60% - 84.9% - No/rarely or never
Sporadic practice	>= 60% sporadic/irregular practice
Mostly unsure	>= 60% Unsure
Varied response	< 60% in all categories

¹ Abbreviations

GP - General Practitioners; SHS - Sexual Health Services; ASCP - Asylum Seeker Care Providers; Sp. - Specialist secondary care; PHE - Public Health Experts; -ANC - Antenatal Care Providers

Conclusions about screening from the survey

- ▶ Universal HBV (HBsAg) screening for pregnant women exists, however HCV screening is generally not offered.
- ▶ Responses about HBV/HCV screening among migrants varied widely. Although HBV screening seems to be more common in sexual health services, the overall picture was diverse.
- ▶ Asylum seeker care provider responses were very diverse. This signifies that despite both HBV and HCV being prevalent in the countries of origin of most asylum seekers, screening is not practiced on a regular basis.
- ▶ HBV screening among behavioural high risk groups (e.g. PWID, sex workers and MSM) seems to be more common than indicated by public health professionals. HCV screening varies widely however.
- ▶ Screening of HIV patients for both HBV and HCV seems to be common practice in sexual health services, although it is only common for GPs to only screen for HBV.
- ▶ In practice, patients with a second (repeated) abnormal LFT would prompt most GPs to screen for HBV and HCV.
- ▶ Most GPs and sexual health service providers indicated screening patients who specifically request for a test on due to exposure concerns.
- ▶ Screening contacts of HBV patients seems to be common practice although this isn't the case for contacts of HCV patients.

The survey responses revealed diversity in current HBV and HCV screening practices both among members of the same profession as well as between different professionals in the UK. The decision to offer HBV/HCV screening to migrants and other at-risk groups seems to be at the discretion of the health care professionals. This is highly subjective and dependent on the knowledge, personal judgment and past experience of the health care provider, as well as the context in which the service is provided. These suggested inconsistencies in screening practices will likely result in many chronic HBV/HCV cases remaining undetected.

Barriers to Hepatitis B/C screening

The surveyed experts considered the following statements as major barriers to the uptake of screening among FGM in the UK:

- ▶ limited awareness about Hepatitis B and C in general and about its long term consequences;
- ▶ the subjective feeling of being healthy;
- ▶ low awareness among FGM from endemic countries about their significantly higher risk of infection;
- ▶ limited awareness that screening and subsequent treatment can prevent future complications;

- ▶ the lack of information about where to go for testing;
- ▶ fear of social stigma and;
- ▶ language barriers.

In addition, low unawareness among primary health care providers about improved treatment options was stated as a potential barrier for why migrants are not screened at the first point of contact with primary health care services e.g. GPs.

Training available to health care professionals

Training about chronic hepatitis B or C is available to most professionals, especially secondary care specialists and SHS/GUM. Availability seems less routine among GPs and ANC experts. Uncertainty exists for a notable proportion, especially among GPs, ANC providers and some SHS/GUM specialists. Training about these specific diseases does not seem to be available for professionals involved in health care for asylum seekers. Examples of specific training available included local and in-house training, e-learning packages on viral hepatitis produced by BASHH, the NHS Scotland Hep C resource, departmental meetings, the NHS Board BBV training and education sessions by the NHS BBV training team, BASL/BSG educational events and a Royal College of GPs hepatitis B/C training course.

Availability of patient information materials and interpreters

Materials about hepatitis B and C in English were most commonly available in specialist secondary care, SHS, ANC and health care services for asylum seekers and refugees. There was no survey where all respondents indicated it was very common however. These materials were least commonly available in GPs. Materials in languages other than English were much less commonly available in all services but especially rare in GPs. For the majority in all but the GP surveys, availability was not routine although a notable minority of ANC (n=2) and specialists (n=3) indicated that translated materials about hepatitis B/C are very commonly available for patients in their services.

Telephone interpreters are not routinely available in GPs and health care services for asylum seekers. The majority of experts in ANC, SHS/GUM and specialist secondary care indicated telephone interpreters were very commonly available, although one ANC expert indicated rarely or never. Availability of face to face interpreters was much less common overall, but especially in GP services. SHS/GUM, specialists and ANC respondents report most common availability. Provision of face to face interpreters in health services for asylum seekers seems very variable.

Hepatitis-related nationally certified centres/centres of excellence

Very few secondary care specialists indicated that these centres exist in the UK and the limited details provided suggest that there is no list available.

Counselling quality and provision

The quality of pre-test counselling provided by GPs is excellent or good. Findings suggest that GPs and other primary care services sometimes provide comprehensive post-test counselling to viral hepatitis patients but the quality of this counselling is variable; some GPs/primary care services deliver excellent or good but most reported basic quality. This is probably explained by the very common referral of patients for counselling by GPs mainly to gastroenterologists/hepatologists and infectious diseases specialists and that responsibility for counselling newly diagnosed patients is reported to rest with these professionals. This is reflected in the excellent or good quality counselling provided by most (90%) specialists.

SHS/GUM clinics are generally involved in counselling HBV and/or HCV patients and the counselling provided at both the pre- and post-test stage is of excellent quality. However, a range of services/professionals were identified by SHS survey respondents as having the main responsibility for counselling newly diagnosed patients.

Pre-test counselling is provided to pregnant women by ANC providers, specifically midwives or gynaecologists, but sometimes also by GPs. The pre-test counselling provided in ANC is generally excellent quality although results suggest some is of basic or poor quality. Responsibility for post-test counselling for HBV+ pregnant women is shared by a range of professionals including infectious disease specialists, gastroenterologists/hepatologists and ANC providers but not GPs or public health services. The quality provided by ANC providers is again mostly excellent or good although some were only awarded basic.

Some asylum seekers are not provided with pre-test information before screening for HBV and/or HCV but of those who are, the quality is excellent or good. Post-test counselling is also mostly excellent quality and several services are identified as involved and/or responsible including GPs, health services at receiving centres/national border control, NGOs, community or practice nurses and gastroenterologists/hepatologists.

Referral practices

GPs are the most common service from which specialists receive patients and GPs rarely use clinical indicators to define those eligible for referral. If clinical indicators are used, these are viral load, HBeAg status and ALT, and one GP indicated the relative stability of (IV) drug use. The views of GPs and those of specialists differ markedly about referral of patients who do not qualify for treatment back to GPs; GPs reported it to be very common whilst specialists reported it to be rare or never. Referral back to the GP of patients undergoing antiviral treatment is not common although results allude to a shared role for GPs in the clinical monitoring of ALT, viral load and side effects. Divergent responses dominated by a high level of uncertainty was seen among GPs about whether patients who have sustained virological response due to treatment and patients who are non-responders to treatment are referred back to GPs. This was not seen among specialist secondary care provider opinion; the former group of patients is very commonly referred back whereas the latter group are rarely or never referred back to the GP.

All pregnant women are referred to specialist secondary care, without the use of clinical indicators, and it is very common for specialists to receive patients directly from maternity services. Clinical indicators are rarely used to define which asylum seeker patients are referred to secondary care. Most services involved in screening, including GPs, SHS/GUM, maternity services and health care services at receiving centres, are able to refer asylum seeker patients to secondary care. Generally all HBV/HCV positive patients are directly referred by SHS/GUM clinics to specialist care without the use of clinical indicators. Although SHS/GUM clinics may also refer via GP as well.

Use of diagnostic tests

HBeAg, ALT, other biochemical markers and viral load are very commonly used in the initial evaluation of patients. Genotype and ultrasound are too although slightly less commonly than the first four tests. Liver biopsy and Elastography are more variably used. None of the diagnostic tools are rarely or never used by specialists.

Availability of HBV treatment

Few restrictions in the use of the available antiviral treatment for chronic HBV infection are in place in the UK. Telbivudine was the most restricted option, probably due to its low barrier to resistance and unsuitability in patients with a high viral load. Adefovir and Lamivudine were also restricted. Lamivudine was described as a rarely used option and generally limited for use in patients with a low viral load.

Availability of HCV treatment

No restrictions in the use of interferon α or Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C infection were reported in the UK. Restriction to specific hospitals and varying approval rates in different areas are reported by some respondents about the use of the newer protease inhibitors, Boceprevir and Telaprevir. A large proportion indicated no limitations.

Treatment limitations among patient/population groups

Treatment for chronic hepatitis B/C infection was most restricted for undocumented migrants. Most reported no restrictions in treatment for those with only state insurance, although significant restrictions were in place for patients with no insurance coverage. This is some what surprising given the

NHS organisation and associated universal free access in general. However, the term 'no insurance' could be ambiguous as some form of registration is required to receive social support, such as a National Insurance/NHS number or GP registration. Our results suggest that access to health care would be limited without registration, although not because patients do not have health insurance, but because those without state insurance cover are effectively considered undocumented migrants or persons for whom health care coverage is uncertain. Treatment for asylum seekers was largely not restricted except for a minority of specialists who reported significant restrictions to be in place. Few restrictions are reported for people who are currently injecting drugs or abusing alcohol, although a minority also suggest significant restrictions to treatment for these patients are in place.

Part 3 : Guidelines

We identified guidelines available in the UK about viral hepatitis using systematic literature search methods alongside the survey among experts. Table 2 presents the results, indicating from which of these methods the guideline was identified and including a link to the latest update.

Data gathered via a systematic literature search and via the survey					
#	Produced by	Date	Title and URL	Identified	
				Via survey (specify)	Via lit. search
1	Department of Health	Update 2013	Immunisation against Infectious Disease. 'The Green book' https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book#the-green-book	PHE, SHS	
2	Department of Health	2011	Hepatitis B antenatal screening and newborn immunisation programme: Best practice guidance https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-b-antenatal-screening-and-newborn-immunisation-programme-best-practice-guidance	PHE, ASCP	
3	UK National Screening Committee	Update 2012	Infectious Diseases in Pregnancy Screening (IDPS) Programme. Programme Standards. http://infectiousdiseases.screening.nhs.uk/standards	PHE, ANC, GP, ASCP	
4	Department of Health	2009	Hepatitis C Quick reference guide for primary care http://www.nhs.uk/hepatitisc/SiteCollectionDocuments/pdf/Hepatitis_C_quick_reference_for_PC_April2011.pdf	PHE, Specialist	
6	HPA	2011	Standards for local surveillance and follow up of hepatitis B and C. http://www.hpa.org.uk/webc/hpawebfile/hpaweb_c/1194947376936	PHE, SHS, ANC	

8	British Viral Hepatitis Group (BVHG)	2008	UK guidelines for the initial management of hepatitis B infection: BVHG Consensus Statement UK guidelines for the management of babies born to women who are HBsAg positive' http://infectiousdiseases.screening.nhs.uk/getdata.php?id=10844 .	ANC	
9	Scottish Government	2011	The Sexual Health and Blood Borne Virus Framework 2011-2015 http://www.scotland.gov.uk/Publications/2011/08/24085708/0	SHS	
10	British Association for Sexual Health and HIV (BASHH)	2008	UK National Guideline on the Management of the Viral Hepatitis A, B & C http://www.bashh.org/documents/1927.pdf	ANC, SHS	
11	NHS Lothian	2011	BBV Testing in Adults Guideline http://www.refhelp.scot.nhs.uk/dmdocuments/Infectious%20Diseases/BBV%20testing%20Guideline%202010%20NHS%20Lothian.pdf	SHS	
12	British HIV Association (BHIVA)	Update 2013	Guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Hepatitis/2013/HepatitisGuidelines2013.pdf	ANC, SHS	
13	NICE	2007	TA 96 Adefovir dipivoxil and peginterferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B. http://guidance.nice.org.uk/TA96	Specialist	X
14	NICE	2009	TA 153 Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. http://guidance.nice.org.uk/TA153	Specialist	
15	NICE	2009	TA 154 Telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B. http://guidance.nice.org.uk/TA154	Specialist	
16	NICE	2012	TA 173 Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of hepatitis B. http://guidance.nice.org.uk/TA173	Specialist	
17	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2013	Management of hepatitis C: A national clinical guideline (SIGN 133 – update to SIGN 92 (2006). http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf	PHE	X
18	The Royal College of General Practitioners	2007	Guidance for the prevention, testing, treatment and management of hepatitis C in primary care http://www.rcgp.org.uk/revalidation-and-cpd/~media/Files/SMAH/RCGP-Guidance-for-prevention-testing-treatment-and-management-of-hepatitis-C-in-primary-care-2007.ashx	PHE	
19	NHS Scotland	2006-08	Hepatitis C Action Plan for Scotland http://www.scotland.gov.uk/Publications/2006/09/15093626/13	GP, Specialist	X
20	UK Screening Programme	2011	Antenatal Screening For Hepatitis C http://www.screening.nhs.uk/hepatitisc-pregnancy	GP	
21	British Society of Gastroenterology	2001	Clinical guidelines on the management of hepatitis C http://www.bsg.org.uk/clinical-guidelines/liver/clinical-guidelines-on-the-management-of-hepatitis-c.html	Specialist	X

Part 4 : Health system context and the history of migration in the UK

This section is based a literature search of sources and scientific evidence.

Overview

The UK's health care system is called the National Health System (NHS). It is financed by national taxation and managed by the Department of Health under the Secretary of State for Health. While no constitutional guarantee of the right to health exists due to the 'unwritten' nature of the constitution, national and supra-state protective mechanisms are in place to protect and promote health for all. The NHS is legally bound to provide a "universal service for all based on clinical need, not ability to pay." Their guiding principles assert "health care is a basic human right...unlike private systems; the NHS will not exclude people because of their health status or ability to pay." The gate-keeping and central role of the GP is a key feature of entitlement and access to care for all residents. A recent significant change to the organisation of the purchase of services also places GPs (in the form of GP Commissioning Consortia) at the heart of NHS service provision.

History of migration

With its strong colonial past, the volume of immigration into the UK from the former colonies was sufficiently large in the 1950s and 1960s to make it unnecessary to recruit large numbers of guest workers from Southern Europe, Turkey and North Africa. Immigrant communities which were first established in this period are referred to as black and minority ethnic (BME) groups. These groups tend not to regard themselves as 'migrants', because the term suggests they are outsiders to mainstream British society. There have also been recent waves of migration following EU expansion, mostly from Poland. Attitudes to diversity are traditionally quite tolerant and Britain has proudly managed to absorb, over many centuries, an amazing variety of cultural and linguistic influences. Yet, xenophobic and racist attitudes are never far beneath the surface, as the contents of certain right-wing mass circulation newspapers confirm every day. There is therefore a strong legal framework of anti-racism legislation confirming Britain's commitment to diversity.

Migrant health policy

Policy objectives prioritise the improvement of health, the reduction of inequalities in health, and access to the services by ethnic minorities. As there is a longer tradition of immigration, policies are developed to reduce health care inequalities among ethnic minorities, acknowledging that after decades of immigration, society is made up of diverse groups; however some

strategies are specifically directed towards immigrants.

Collection of self reported ethnicity rather than country of birth, date of arrival, etc, is more common in registry and census data although the Health Survey for England collects data on country of birth, including parental country of birth, and ethnicity. Country of birth is also included in mortality statistics. As categorization does not consider country of birth, it therefore does not distinguish between different migrants and their descendants. As a result, the specific health needs of newly arrived migrants might be overlooked.

The Department of Health notes that written translations of material may not be cost-effective as many of those who live in the UK who cannot read English also cannot read their own preferred language. Instead, it suggests exploring different strategies, such as the use of video- or audio cassettes, although these have largely been limited to basic health promotion messages. Cultural and religious preferences are also taken into account in health service provision, including the gender of health professionals and choice of hospital meals.

Access to health care

Eligibility for health care within the NHS, other than in an emergency, is restricted to those that are 'ordinarily resident' and all residents of the UK are entitled to register with a GP. GP registration is often the most important administrative requirement for access to (onward or secondary) health care. The British Medical Association has noted "considerable confusion about overseas visitors' eligibility for NHS primary medical services; this is largely because of a lack of clarity in the NHS regulations." On the one hand, undocumented migrants may receive primary health care in the UK, including first contact treatment with medical providers such as GPs, if registered with a GP or using an Accident and Emergency (A&E) Departments. However, regulations have limited subsidised secondary care to those able to prove one year's legal residence in the UK. Those unable to prove this legal residence may only access non-urgent secondary care on confirming their ability to pay. "Immediate" and "urgent" treatment should be provided without delay but the patient will be issued a bill.

References

- Rechel et al Eds. (2011) Migration and Health in the EU. European Observatory on Health Systems and Policy Series.
- Ingleby, D (2006) *Getting Multicultural Health Care off the Ground: Britain and The Netherlands Compared* International Journal of Migration, Health and Social Care Vol. 2 (1).
- Vazquez, M. L., R. Terraza-Nunez, et al. (2011). *Health policies for migrant populations in three European countries: England; Italy and Spain*. Health Policy 101(1): 70-78.
- PICUM (2007) *Access to Health Care for Undocumented Migrants in Europe*.
- Nielsen, S. S., A. Krasnik, et al. (2009). *Registry data for cross-country comparisons of migrants' healthcare utilization in the EU: a survey study of availability and content*. BMC Health Services Res 9: 210.
- Jayaweera, H. and M. A. Quigley (2010). *Health status, health behaviour and healthcare use among migrants in the UK: evidence from mothers in the Millennium Cohort Study*. Soc Sci Med 71(5): 1002-10.



Co-funded by
the Health Programme
of the European Union

Responsibility for the information and views set out in this document lies entirely with the authors. The European Commission is not responsible for any use that may be made of the information contained herein.

Country Profile

Hepatitis B and C in Germany

By the HEPscreen WP4 Team:

Abby Falla, Amena Ahmad, Miriam Levi and Irene Veldhuijzen



This document has four parts. The first part presents **demographic and epidemiological data** including the estimated burden of viral hepatitis in migrants. The second part summarises the data gathered via a **survey among experts in public health and in health care services** involved in viral hepatitis screening or clinical management. The third part lists **guidelines about viral hepatitis** available. Finally, an overview of the **health system context and the history of migration** is included.

Part 1 : Demographics and epidemiology

- ▶ Population: 81.9 million (2009)
- ▶ Foreign born population: 10.6 million (12.9% of the total population)
- ▶ Baseline chronic hepatitis B prevalence: 0.6% (491000 cases)
- ▶ Baseline chronic hepatitis C prevalence: 0.4 – 0.6%



Burden of chronic Hepatitis B (CHB) and C among migrants in Germany

Germany has a low baseline CHB and chronic hepatitis C prevalence of 0.6% and 0.4 – 0.6%, respectively. Most new HCV infections occur in the younger age group with IDU being a major risk factor. Migrants from Turkey, Italy and Poland, with higher HCV prevalence than Germany, also contribute to this

burden. In addition, the proportion of migrants among people who inject drugs (PWID) also seems to be higher. The number of irregular migrants is estimated to range between 500,000 - 1,000,000, many of whom come from intermediate and high hepatitis B endemicity countries.

Estimated number of CHB cases among the five main CHB affected migrant populations in Germany:

Country of Birth of Main Migrant Populations	FGM Population Size in 2009 (1000s)	Estimated CHB prevalence	Estimated number of CHB cases among migrants
Turkey	1,489,000	4.9 - 5.8	72,365 - 86,213
Kazakhstan	628,000	3.3 - 6.6	20,975 - 41,197
Russian Federation	992,000	2.2 - 3.6	21,427 - 35,910
Romania	386,000	6.6 - 7.8	25,321 - 30,147
Italy	434,000	2.1 - 2.7	9157 - 11,631

Liver disease burden and hepatitis care performance

The estimated age-standardised mortality rates of cirrhosis and liver cancer in Germany are 24 and 5.2 for men and 9.8 and 1.9 for women (per 100,000).¹ Hepatitis care performance in 30 European countries is compared in the Euro Hepatitis In-

dex and Germany ranks third in this comparison. Germany has the highest score in the sub-discipline prevention, together with Ireland, Slovenia and Switzerland.²

References

¹ EASL (2013). The Burden of Liver Disease in Europe: A review of Available Epidemiological Data

² Health Consumer Powerhouse (2012). Euro Hepatitis Index 2012 Report

Part 2 : Survey among experts in health care and public health

In this online survey, we explored current practices and envisaged a 'patient pathway' from screening and diagnosis, to counselling and referral, to clinical management and treatment. Data were collected from 56 experts across six specialities: public health; antenatal care; general practice; sexual health services; health care for asylum seekers; and specialist secondary care.

Screening for Hepatitis B and C

We explored how common it is for population/risk groups to be screened for hepatitis B/C. Responses revealed inconsistencies in screening practices as evident in the table below¹.

Population Groups	Screening for Hepatitis B (HBV)	Screening for Hepatitis C (HCV)
Pregnant women	Very frequently practiced	Not practiced in ANC, varied response from PHE
First generation/resident migrants	Varied response from PHE, common practice among GPs, sporadic practice among SHS	PHE mostly unsure, common practice among GPs, varied response from SHS
Asylum seekers	Sporadic practice among ASCP, varied response from PHE	Sporadic practice among ASCP, PHE mostly unsure
PWID	Common practice among GPs and SHS, varied response from PHE	Common practice among GPs, varied response from SHS and PHE
Sex workers	Common practice among GPs and SHS, varied response from PHE	Common practice among GPs, varied response from PHE and SHS
MSM	Varied response from GPs and PHE, common among SHS	Varied response
HIV positive patients	Common practice among GPs and SHS, varied response from PHE	Common practice among GPs, varied response from PHE and SHS
Patients with 2nd abnormal liver function test	Very frequently practiced among GPs, varied response from PHE	Very frequently practiced among GPs, varied response from PHE
Patients with suggestive clinical symptoms	Very frequently practiced among GPs, commonly practiced among PHE	Very frequently practiced among GPs, varied response from PHE
On patient's request	Commonly practiced among GPs and SHS	Commonly practiced among GPs, varied response from SHS
Contacts of hepatitis B/C pos. patients	Very frequently practiced by GPs and Sp, commonly practiced by ASCP, sporadic practice according to PHE, varied response from SHS	Very frequently practiced by GPs, commonly practiced by ASCP and Sp, varied response from PHE and SHS
Contacts of hepatitis B pos. pregnant women	Varied response	-
Hepatitis C pos. patients for HBV and vice versa	Very frequently practiced among Sp, commonly practiced by GPs and SHS, varied response from PHE, mostly unsure among ASCP	Very frequently practiced by Sp, commonly practiced by GPs, varied response from SHS and PHE, mostly unsure among ASCP

Legend

Labelled as:	Corresponds to...% in questionnaire survey
Very frequently practiced	>= 85% - Yes/Very common/on a regular basis
Commonly practiced	60% - 84.9% - Yes/Very common/on a regular basis
Not practiced	>= 85% - No/rarely or never
Rarely practiced	60% - 84.9% - No/rarely or never
Sporadic practice	>= 60% sporadic/irregular practice
Mostly unsure	>= 60% Unsure
Varied response	< 60% in all categories

¹ Abbreviations

GP - General Practitioners; SHS - Sexual Health Services; ASCP - Asylum Seeker Care Providers; Sp. - Specialist secondary care; PHE - Public Health Experts; ANC - Antenatal Care Providers

Conclusions from the survey

- ▶ Universal HBV (HBsAg) screening exists for pregnant women, however HCV screening is generally not offered. This is in line with the German 'Mutterschaftsrichtlinien' (maternity guideline) recommendations
- ▶ Responses to HBV and HCV screening among migrants (including new and resident migrants) varied widely. Although screening seems to be more common among GPs than thought by public health experts, the picture remains extremely diverse. The German S3 Guidelines for the treatment and management of hepatitis B and C however clearly recommend the screening of migrants originating from intermediate and high endemicity countries.
- ▶ Most asylum seeker care respondents stated that HBV and HCV screening is only carried out sporadically and also that regional differences exist especially for HCV screening. Thus, although both infections are prevalent in the countries of origin of many asylum seekers, screening is not practiced on a regular basis. According to the German 'Asylverfahrensgesetz' (Asylum process law) screening for communicable diseases is only compulsory for asylum seekers before accommodation in reception centres. In addition, access to health care is subject to legal restrictions which implies that asylum seekers are only entitled to emergency-care.
- ▶ Most GPs indicated screening patients who specifically requests for a test on account of fear of having been exposed. Only SHS reported seldom screening for HCV at the request of concerned patients.
- ▶ Responses suggest that screening contacts of hepatitis B and C pos. patients seems to be frequent practice among GPs, as well as common practice among specialists and asylum seeker care providers. This however is not the case among PHE and SHS.

The survey responses brought to light the diversity in current HBV and HCV screening practices both among members of the same professional group as well as among different professional groups in Germany. The decision to offer a hepatitis B/C screening to migrants and other at risk groups lies within the discretion of the health care professionals with whom they have their initial contact. This is highly subjective and dependent on the knowledge, personal judgment and past experience of the health care provider as well as the context in which the service is provided. The observed inconsistencies in screening practices will likely result in many chronic HBV/HCV cases remaining undetected.

Barriers to Hepatitis B/C screening

The surveyed experts considered the following as major barriers to the uptake of screening among first generation migrants (FGM) in Germany:

- ▶ limited awareness about Hepatitis B and C in general and about its long term consequences,
- ▶ the subjective feeling of being healthy,
- ▶ the unawareness of FGM from endemic countries about their significantly higher risk to be infected,
- ▶ the limited awareness that screening and subsequent treatment can prevent future complications
- ▶ the lack of information about where to go for testing and
- ▶ language barriers

In addition the lack of availability of translated materials about Hepatitis B/C and interpreter services was stated as a major barrier for why migrants are not being screened at the first point of contact with primary health care services e.g. general practitioners.

Training available to health care professionals

Respondents in Germany were mostly unsure about the availability of training about chronic hepatitis B or C for health professionals. Availability seems most common among SHS/GUM and secondary care specialists, along with a minority of GPs, antenatal care providers and health care workers for asylum seekers. Examples of specific training available included scientific journals, internal and compulsory training, the course 'Infection during Pregnancy', Continuing Medical Education (CME), training provided by professional/clinical associations, Quality Circles ('Qualitätszirkel'), scientific congresses especially those focused on HIV, and courses sponsored by the pharmaceutical industry.

Patient information materials and translators available

Materials about hepatitis B and C in German were most commonly available in specialist secondary care, SHS, health care services for asylum seekers and GPs. There was no survey where all respondents indicated it was very common however. These materials were least commonly available in ANC. Materials in languages other than German were not routinely available except for in specialist secondary care. Translated materials were especially uncommon in ANC and GPs. Health care services for asylum seekers however seemed to differ as for some it was very common and for others very rare.

Telephone interpreters are rarely or never available in GPs, ANC and SHS. The majority in specialist secondary care indicated telephone interpreters are not routinely available and for a third, these were rarely or never available. Availability of face-to-face interpreters was also not routine or rare. Face-to-face interpreters in specialist secondary care is rarer compared to telephone interpreter services, whereas the opposite is true in SHS. For most overall, both interpreter services are rarely or never available.

Hepatitis-related nationally certified centres/centres of excellence

Hepatitis-related nationally certified centres/centres of excellence Very few secondary care specialists indicated that these exist in Germany. Of those who indicated there was a list, the following were identified: the National Reference Laboratories for HCV and HBV/HCV via the HepNet Network, university clinics and outpatient centres (Universitätsambulanzen, Schwerpunktpraxen)

Counselling quality and provision

The quality of pre-test counselling provided by GPs is mixed; some provide excellent, some provide good quality and others provide basic quality pre-test counselling to people offered screening.

GPs are always or often involved in post-test counselling for HV/HCV positive patients and the quality of this counselling is good or excellent. GPs would also refer patients to gastroenterologists/hepatologists or infectious diseases specialists for counselling.

Gynaecologists, midwives or medical assistants provide pregnant women with pre-test counselling before HBV screening although the quality of this counselling is highly variable; some provide excellent quality whereas others provide poor or very poor quality. HBV+ pregnant women are referred during their pregnancy for post-test counselling, mostly to infectious disease specialists, gastroenterologists, hepatologists but the main responsibility for lies with ANC. The quality of this counselling is also variable; although most provide excellent or good quality provision, a notable minority provided basic or poorer quality post-test counselling.

SHS provide excellent or good quality pre-test counselling. Although the quality of post-test counselling is reported to be excellent, SHS are not generally involved in providing it to HBV/HCV positive patients; this is done by the service requesting the test, infectious disease specialists and dermatology/venerology.

Pre-test counselling for asylum seeker patients is provided by a range of services including health care services at receiving centres, GPs, Public Health Services and voluntary sector agencies. The reported quality of this counselling is mostly excellent or good. GPs, Public Health Services and health care services in receiving centres provide asylum seeker patients with a diagnosis. The main responsibility for providing post-test counselling lies with Public Health Services, gastroenterologists, hepatologists and/or GPs. The quality varies; some provide excellent or good quality counselling while others provide basic quality.

Referral practices

Some GPs refer all patients to secondary care and some use clinical indicators (including viral load, HBe antigen status and ALT) to select a subgroup to refer. Some ANC also use clinical indicators (viral load and HBe antigen) to refer HBV positive pregnant women. Viral load was used to refer asylum seeker patients to secondary care. Referral directly from SHS to secondary care without clinical indicators is common.

Specialists indicated that patients who do not qualify for treatment after the initial evaluation are rarely or never referred back to GPs whereas GPs themselves indicated it was very common. Patients undergoing antiviral treatment are rarely or never referred back to GPs, yet GPs seem involved in monitoring ALT and side effects of treatment, although not viral load. This suggests that the management of patients undergoing treatment is shared between GPs and specialists. Patients who have had sustained virological response due to treatment are very commonly referred back to GPs. Standard practices are much less clear for patients non responding to treatment, as GPs and specialist opinion differs.

Use of diagnostic tests

ALT, other biochemical markers, viral load, genotype and ultrasound are very commonly used in the initial evaluation of patients by specialists. HBe antigen status was slightly less common as around a third indicated it was variably used. For most, liver biopsy and elastography are also less routinely used.

Availability of HBV treatment

Few restrictions were reported for all of CHB drugs for interferon α and Entecavir/Tenofovir. Restrictions for Telbivudine were most common, Adefovir and Lamivudine. Lamivudine and interferon α were restricted for a certain treatment duration and Adefovir was restricted to certain hospitals.

Availability of HBV treatment

No or few restrictions are in place for the recommended treatment options for chronic hepatitis C infection. The newer treatments, Boceprevir and Telaprevir, are by some reported to be restricted to certain hospitals.

Treatment limitations among patient/population groups

There were differing opinions among all respondents except for restrictions among people with state insurance only; all respondents indicated no restrictions exist for these patients.

The federal nature of the political and health care system may explain some of these differences of opinion among professionals. Opinion was most divided about undocumented migrants with at least one respondent in each answer option (no, some, significant or complete restriction and unsure). Some restrictions were also reported for asylum seekers although few reported these to be significant. No-one indicated that there were no restrictions for those without insurance; most indicated some or significant restrictions in place reflecting the social health insurance system of health care provision in Germany. No or some restrictions exist for treatment of patients abusing alcohol or PWID.

Part 3 : Guidelines

Data gathered via a systematic literature search and via the survey				
Produced by	Date	Title and URL	Identified	
			Via survey (specify)	Via lit. search
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Association of the Scientific Medical Societies in Germany)	2011	Hepatitis B Virusinfektion: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie (S3-Leitlinie, AWMF 021/011) http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-011.html	PHE, ANC, ASCP, SHS, Sp.	X
AWMF	2009	Hepatitis C Virus (HCV): Infektion, Prophylaxe, Diagnostik und Therapie (S3-Leitlinie, AWMF 021/012) http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-012.html	All	X
RKI - Ratgeber für Ärzte	2012 (update 2013)	Epid. Bull. 1/2012 (Hepatitis B) http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html	PHE, ASCP, SHS	
RKI - Ratgeber für Ärzte	2012 (update 2014)	Epid. Bull. 4/2012 (Hepatitis C) http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html	PHE, SHS	
Nationale Stillkommission	2008	Hepatitis C und Stillen (Hepatitis C and breast feeding - second updated recommendation of the national breast feeding commission 30. May 2008) http://www.bfr.bund.de/cm/343/hepatitis_c_und_stillen_zweite_ergaenzung.pdf	ANC	
Gemeinsamer Bundesausschuss	2012 (update 2014)	Mutterschaftsrichtlinien, GBA (Guidelines for physicians on care during the period of pregnancy and delivery) https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/19/	ANC	

Part 4 : Health system context and the history of migration in Germany

This section is not based on the survey and instead uses a range of sources and scientific evidence.

Overview

Health care for the majority of the population is organised via a contribution-financed obligatory health insurance system, characterized by a separation of public and private health insurances unique in Europe. Most people are covered by the Statutory Health Insurance System. Private health insurance only insures those whose income is above a certain threshold for compulsory insurance (47,700.00 EUR in 2007), as well as the self-employed and civil servants. Social provision is made for those on a low income and those claiming social welfare support (i.e. the unemployed, students, non-working people living with their family up to the age of 25 and pensioners). A fundamental facet is the sharing of decision-making amongst the sixteen states (*Bundesländer*), the federal government and authorised civil society organisations.

History of migration

Due to Germany's central European location, it has always been both a thoroughfare and an immigrant country. Two major immigration movements occurred since the 1950s, in addition to a large intake of refugees after the WWII: (i) work migration and immigration of the families of "guest workers" and (ii) the immigration of ethnic Germans known as *Spätaussiedler*. Since 1990s, the origin of the main migrant population is countries of the former USSR, most of whom are descendants of ethnic Germans who settled in certain regions of Russia during the 18th Century.

Migrant health policy

Germany has been described as having a republican or 'difference blind' health care system in which all citizens should be treated equally. It has been suggested that this may prevent the collection of data based on citizenship or ethnicity because of the perceived potential to use it to discriminate. No ethnicity data are collected officially, also in part due to concerns that such data might evoke memories of the categorisations used under Nazism and could be used to incite racism and discrimination. Germany has only recently started collecting data on migration-related variables in national surveys of population and health. Disease-specific, population-based registers includes data on country of birth, year came to live in Germany and citizenship.

In 2007, the German Federal Government published the National Integration Plan. The focus was not primarily on health, but the plan asked federal state governments to set up projects for an "intercultural opening" of the health system. Specific health-related issues in the Plan are mostly to be found in the chapter on strategies for improving the situation of women and girls and fostering gender equity. The Plan also proposed projects in nurseries and primary schools that link German language support with health-related education for children. *Länder* are tasked with implementation of the goals of the Plan and this political decentralisation, uneven implementation across regions or geographic exists.

Access to health care

There are reported restrictions in access to health care for asylum seekers although asylum seekers get full access to care in the same way as citizens after 36 months of arrival. The Asylum Seekers Benefits Law regulates the entitlement of refugees, asylum seekers, persons who hold a residence permit for humanitarian reasons and persons with a *Duldung* (temporary suspension of deportation) to state subsidies for medical care. In theory, this law is also applicable for undocumented migrants, who are considered "persons obligated to leave the country."

Political decentralisation and the federal nature of health service organisation in Germany is also seen in screening for infectious diseases among asylum seekers. *Länder* individually decided if they wished to provide medical screening for these patients or not; research also suggests that some impose mandatory HIV screening among asylum seekers. Infection control laws stipulate that *Spätaussiedler* and asylum seekers staying in the crowded conditions of refugee accommodation are screened for tuberculosis. The Law for Infectious Diseases provides for anonymous counselling and check-ups in cases concerning tuberculosis and sexually transmitted diseases, which are either organized at public health offices or in private medical centres collaborating with these offices. Accordingly, these services are accessible for undocumented migrants.

However, legal and practical obstacles exist, which renders the exercise of these rights impossible without risking deportation. The two major legal barriers in Germany are the "duty to denounce" and the "penalization of assistance." The "duty to denounce" is such that any public institution immediately has

to inform the Foreigners Office if it gains knowledge of the stay of a foreigner who does not possess the necessary residence permit and whose deportation has not been suspended. The “penalization of assistance” legislates that anyone who assists undocumented migrants will be penalized if acting for financial gain, if they do it repeatedly or for the benefit of several foreigners. After years of uncertainty, the German Ministry of the Interior has now explicitly exempted medical (emergency) aid from the forms of assistance to undocumented migrants that are punishable under the Residence Law. Although there have been no examples of penalization of medical assistance, the mere existence of the penalization of assistance under the Residence Act has caused unrest among humanitarian organizations, health care providers and other advocates of undocumented migrants’ rights in Germany.

Health care use

Some studies in Germany suggest low utilization of the health-care system, including preventive services, by people with a migrant background. Spallek et al. suggest that a contributing factor may be the fee or co-payment required for GP and specialist services, even though most preventive care is exempt, which is not uniquely a problem among migrant groups but also affects most lower socioeconomic groups (in which migrants are generally over-represented). Infant and maternal mortality figures show that while access to care and uptake of preventive programmes such as antenatal care are improving, they are still far from optimal; and they fail to fully extend to immigrants who newly arrived in Germany.

References

- Spallek, J., H. Zeeb, et al. (2010). "Prevention among immigrants: the example of Germany." *BMC Public Health* 10: 92.
- Ott, J. J., A. M. Paltiel, et al. (2008). "Chronic disease mortality associated with infectious agents: a comparative cohort study of migrants from the Former Soviet Union in Israel and Germany." *BMC Public Health* 8: 110.
- Mladovsky, P., B. Rechel, et al. (2012). "Responding to diversity: an exploratory study of migrant health policies in Europe." *Health Policy* 105(1): 1-9.
- Norredam et al. "Migrants' utilization of somatic healthcare services in Europe--a systematic review." 2006 *Eur J Public Health*.
- PICUM (2007). *Access to Health Care for Undocumented Migrants in Europe*



Co-funded by
the Health Programme
of the European Union

Responsibility for the information and views set out in this document lies entirely with the authors. The European Commission is not responsible for any use that may be made of the information contained herein.

Country Profile

Hepatitis B and C in the Netherlands

By the HEPscreen WP4 Team:

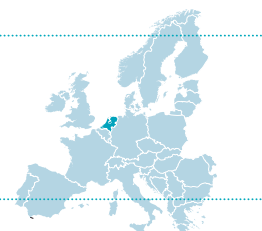
Abby Falla, Amena Ahmad, Miriam Levi and Irene Veldhuijzen



This document has four parts. The first part presents **demographic and epidemiological data** including the estimated burden of viral hepatitis in migrants. The second part summarises the data gathered via a **survey among experts in public health and in health care services** involved in viral hepatitis screening or clinical management. The third part lists **guidelines about viral hepatitis** available. Finally, an overview of the **health system context and the history of migration** is included.

Part 1 : Demographics and epidemiology

- ▶ Population: 16.5 million (2009)
- ▶ Migrant population (foreign born): 1.83 million (11.1% of the population)
- ▶ Hepatitis B prevalence: 0.41% (67,775 cases)
- ▶ Hepatitis C prevalence: 0.2 – 0.6%



Burden of chronic Hepatitis B (CHB) and C among migrants in the Netherlands

The HCV prevalence in the Netherlands is estimated to range between 0.2% – 0.6% according to different studies. A high proportion of HCV cases are estimated to originate from HCV endemic countries. The estimated number of irregular mi-

grants living in the Netherlands in 2005 was around ~88.000, with the three main countries of origin being Turkey, Morocco and Suriname.

Estimated number of CHB cases among the five main CHB affected migrant populations in the Netherlands

Country of Birth of Main Migrant Populations	FGM Population Size in 2009 (1000s)	Estimated CHB prevalence	Estimated number of CHB cases among migrants
Turkey	196,699	4.9 – 5.8	9560 – 11389
Morocco	167,426	1.5 – 5.9	2528 – 9861
Indonesia	140,657	3.1 – 4.8	4332 – 6709
China	42,525	11.7 – 12.8	4975 – 5443
Afghanistan	31,072	5.9 – 15.1	1818 – 4683

Liver disease burden and hepatitis care performance

The estimated age-standardised mortality rates of cirrhosis and liver cancer in the Netherlands are 5.3 and 2.6 for men and 3.0 and 1.3 for women (per 100,000).¹ Hepatitis care performance in 30 European countries is com-

pared in the Euro Hepatitis Index and the Netherlands ranks 14th in this comparison. The Netherlands scores relatively high in the sub-discipline access to treatment and process quality.²

References

¹ EASL (2013). The Burden of Liver Disease in Europe: A review of Available Epidemiological Data

² Health Consumer Powerhouse (2012). Euro Hepatitis Index 2012 Report

Part 2 : Survey among experts in health care and public health

In this online survey, we explored current practices and envisaged a 'patient pathway' from screening and diagnosis, to counselling and referral, to clinical management and treatment. Data were collected from 56 experts across six specialities: public health; antenatal care; general practice; sexual health services; health care for asylum seekers; and specialist secondary care.

Screening for Hepatitis B and C

We explored how common it is for population/risk groups to be screened for hepatitis B/C. Responses revealed inconsistencies in screening practices as evident in the table below¹.

Population Groups	Screening for Hepatitis B (HBV)	Screening for Hepatitis C (HCV)
Pregnant women	Very frequently practiced	Varied response from ANC, not practiced among PHE,
First generation/resident migrants	Varied response from PHE and GPs, commonly practiced among SHS	Varied response from PHE, common practice among GPs, rarely practiced among SHS
Asylum seekers	Sporadic practice among ASCP, varied response from PHE	Varied response from ASCP, rarely practiced among PHE
PWID	Varied response	Common practice among GPs, varied response from SHS and PHE
Sex workers	Common practice among SHS and PHE, varied response from GPs	Rarely practiced according to SHS and PHE, varied response from GPs
MSM	Common practice among SHS and PHE, varied response from GPs	Varied response
HIV positive patients	Common practice among GPs, varied response from SHS and PHE	Varied response
Patients with 2nd abnormal LFT	Very frequently practiced among GPs, varied response from PHE	Varied response
Patients with suggestive clinical symptoms	Very frequently practiced among GPs, commonly practiced among PHE	Varied response
On patient's request	Very frequently practiced among GPs, sporadically practiced among SHS	Commonly practiced among GPs, varied response from SHS
Contacts of hepatitis B/C pos. patients	Very frequently practiced among PHE, GPs and ASCP, commonly practiced among Sp, varied response from SHS	Varied response
Contacts of hepatitis B pos. pregnant women	Commonly practiced	-
Hepatitis C pos. patients for Hepatitis B and vice versa	Very frequently practiced among Sp and AS, commonly practiced among GPs, varied response from SHS and PHE	Very frequently practiced among Sp, commonly practiced among GPs and AS, varied response from SHS and PHE

Legend

Labelled as:	Corresponds to...% in questionnaire survey
Very frequently practiced	>= 85% - Yes/Very common/on a regular basis
Commonly practiced	60% - 84.9% - Yes/Very common/on a regular basis
Not practiced	>= 85% - No/rarely or never
Rarely practiced	60% - 84.9% - No/rarely or never
Sporadic practice	>= 60% sporadic/irregular practice
Mostly unsure	>= 60% Unsure
Varied response	< 60% in all categories

¹ Abbreviations

GP - General Practitioners; SHS - Sexual Health Services; ASCP - Asylum Seeker Care Providers; Sp. - Specialist secondary care; PHE - Public Health Experts; ANC - Antenatal Care Providers

Conclusions from the survey

- ▶ Universal HBV (HBsAg) screening exists for pregnant women, however HCV screening is generally not offered.
- ▶ Responses suggest that HBV and HCV screening is not offered to new migrants. Responses to screening of resident migrants are diverse. While screening for HBV seems to be more common in SHS, screening for HCV seems to more commonly provided by GPs.
- ▶ Most asylum seeker care respondents stated that both HBV and HCV screening among these patients is only carried out sporadically. This signifies that although HBV/HCV are prevalent in the countries of origin of many asylum seekers, screening is not practiced on a regular basis.
- ▶ While SHS commonly screen sex workers and MSM for HBV, surprisingly, they rarely or never screen for HCV. GPs responses to common risk group screening practices are heterogeneous, maybe on account of fewer contacts and experiences with behavioural high risk groups.
- ▶ Although different EU guidelines for the management of HIV/AIDS patients state that HIV patients should be screened for both HBV and HCV, the responses were very diverse. Only GPs seem to commonly screen for HBV.
- ▶ In practice, patients with a second (repeated) abnormal liver function test (LFT) or clinical symptoms would prompt most GPs to screen for HBV, although this isn't the case for HCV.
- ▶ Most GPs also screen patients request a test following possible exposure to the viruses. SHS providers indicated that they would rarely screen for HCV at a concerned patients' request.
- ▶ Screening contacts of HBV patients seems to be common practice. This however isn't the case for contacts of HCV patients.

The survey responses revealed the diversity in current HBV and HCV screening practices both among members of the same profession as well as among different professions the Netherlands. The decision to offer HBV/HCV screening to migrants and other at-risk groups seems to be at the discretion of the health care professionals with whom they have their initial contact. This is highly subjective and dependent on the knowledge, personal judgment and past experience of the health care provider, as well as the health system context within which the service is provided. The observed inconsistencies in screening practices will likely result in many chronic HBV/HCV cases remaining undetected and underline the urgent need for the establishment of clear guidelines, responsibilities and policies.

Barriers to Hepatitis B/C screening

The surveyed experts considered the following as barriers to the uptake of screening among first generation migrants (FGM) in the Netherlands:

- ▶ limited awareness about hepatitis B and C in general and about its long term consequences,
- ▶ subjective feeling of being healthy,
- ▶ low awareness among FGM from endemic countries about their significantly higher risk of infection;
- ▶ limited awareness that screening and subsequent treatment can prevent future complications

In addition, low unawareness among primary health care providers about at-risk migrant groups and about improved treatment options was stated as a potential barrier for why migrants are not being screened at the first point of contact with primary health care services e.g. General Practitioners.

Training available to health care professionals

Training about chronic hepatitis B or C is available for GPs, secondary care specialists, health care workers for asylum seekers and SHS/GUM. Availability seems less available for antenatal care providers. Examples of specific training available included ad hoc study days or symposia, refresher courses/CME ('nascholingen'), courses organised by the Dutch College of GPs (NHG), the KOEL foundation, Pharos (for professionals working with asylum seekers) and the Werkgroepen Deskundigheidsbeoordeling Huisartsen (WDH), professional guidelines (specifically for GPs and about treatment), the BIBHEP course (Awareness, Identification, Treatment Chronic Viral Hepatitis) by the National Hepatitis Centre, available on request from the GGD (Municipal Public Health Services) or regional infectious disease doctors, the HBV Risk Group Training by the RIVM (Dutch Institute for Public Health and the Environment), the Hepatitis Day and Week, the Liver Day and Week, postgraduate education, and international conferences including EASL and AASLD.

Availability of patient information materials and interpreters

Materials about hepatitis B and C in Dutch were commonly available all health care services in general. Only in GPs and health care services for asylum seekers were they at times not routinely available. Materials in languages other than Dutch were commonly available for most specialist secondary care providers, most SHS/GUM providers and most health care services for asylum seekers although availability was variable for some professionals in these three services. Translated materials were variably available in antenatal care. A small minority in all but the antenatal care survey indicated these were rarely or never available.

Telephone interpreters are quite common overall, especially so in antenatal care, health services for asylum seekers and spe-

cialist secondary care. Divided opinion suggests that availability in SHS/GUM and GP is much more variable although for some it was very common and for others rare or never. Availability of face to face interpreters is much more rare, indeed not one professional indicated it was very common. Some professionals in all but SHS/GUM did indicate variable availability but the dominant view in all surveys was that face to face interpreters are rarely or never available.

Hepatitis-related nationally certified centres/centres of excellence

All of the 22 specialist secondary care respondents indicated that there was a list of nationally certified centres/centres of excellence for chronic hepatitis B/C available. Most respondents identified a recently published list of the 40+ specialist centres in the Netherlands available on the NVMDL/Hepatitis Foundation website (<http://www.mdl.nl/hepatitis-behandelcentra>).

Counselling quality and provision

Most GPs provide excellent or good quality pre-test counselling although a minority seem to provide basic or poor quality. GPs also report always or often providing counselling following a positive test result although the quality of this post-test counselling is not consistently good. However, GPs would commonly refer newly diagnosed patients for counselling to either infectious diseases specialists, public health services or gastroenterologists/hepatologists. Most secondary care respondents, which were mostly gastroenterologists/hepatologists, provide good quality counselling with a minority providing excellent and a minority providing basic quality. These findings suggest that counselling is provided by more than one service: GPs, public health services and specialist secondary care.

Pre-test counselling is mostly provided by antenatal care providers, specifically midwives or gynaecologists, or GPs. The quality of pre-test counselling in antenatal care is generally excellent or good. Results suggest that the provision and quality of post-test counselling are quite varied: some women are referred for counselling pre-birth, others post-partum; some antenatal care providers are involved in counselling, some are not; antenatal care providers refer pregnant women for counselling to a range of services including public health services, GPs and secondary care specialists; and the main responsibility tends to be with public health services. Some diversity in the quality of post-test counselling provided by antenatal care providers is also seen although most provide good or excellent quality post-test counselling.

Most SHS/GUM clinics provide excellent or good quality pre-test counselling although a minority provide basic or worse quality. Public Health Services were identified by SHS/GUM respondents as those responsible for providing post-test counselling to patients testing positive for HBV/HCV, although responses were not as clear about whether SHS/GUM are involved. These mixed results are also mirrored in the reported quality of post-test counselling provided by SHS/GUM clinics; half provide excellent whereas have provide basic or worse quality.

Pre-test counselling for asylum seekers is provided by health care services at receiving centres, GPs and Public Health Services and the quality of this counselling is excellent or good. For asylum seeker patients testing positive, the main responsibility for providing both the diagnosis and disease-related counselling lies with Public Health Services, GPs or community nurses and gastroenterologists/hepatologists. The quality of this post-test counselling is excellent.

Referral practices

HBe antigen, ALT, HBs antigen and occasionally viral load are used by GPs to define a selection of patients for referral to secondary care, although some GPs also refer all patients. It is also very common for most specialists to receive patients from general practice.

HBe antigen, and occasionally viral load, are also used to define a selection of positive pregnant women for referral to secondary care although, as with counselling provision and quality, there do seem to be differing practices for referral of pregnant women; some refer all, some refer some, and some do not refer any. Specialists variably receive patients from antenatal care providers, although for some it was more common and for other it was rare.

Referral from SHS/GUM via the GP or another service was fairly common and clinical indicators are not used to define which patients. Similarly, the majority of specialists rarely or never receive patients directly from SHS/GUM clinics.

As seems evident from the counselling provision and quality findings, the care for asylum seeker patients is provided by mainstream primary care services specifically GPs and Public Health Services. GPs are most commonly reported as those able to refer to secondary care and a range of clinical indicators, HBe antigen, ALT, viral load and liver function, are used to define which asylum seeker patients are to be referred. This mirrors the findings from the GP survey. Specialists rarely report directly receiving patients from health care services specifically for asylum seekers.

It is not routine that those who do not qualify for treatment after the initial evaluation are referred back to GPs, although GPs reported this to be more common than secondary care specialists. The management of those undergoing antiviral treatment, including monitoring ALT, viral load and side effects, is generally always the responsibility of secondary care specialists. Specialists reported it to be much more common than GPs for patients who have sustained virological response due to treatment to be referred back to the GP, although a significant proportion of both groups indicated this was not routine practice. Despite mixed opinions among GPs, the overwhelming view among specialists was that non-responders to treatment are never referred from secondary care back to GPs.

Use of diagnostic tests

Over 90% of specialists indicated that HBe antigen, ALT, other biochemical markers, viral load and ultrasound are very commonly used in the initial evaluation of patients. Genotyping was also common but slightly less so that these tests. Liver biopsy and elastography are not routinely or rarely used in initial patient evaluations.

Availability of HBV treatment

Few restrictions in antiviral treatment for chronic hepatitis B infection were reported, especially for interferon α and Entecavir/Tenofovir. Some reported that complete or some restrictions were in place especially for Lamivudine, Telbivudine and Adefovir. Restrictions for interferon α included duration, selected hospitals and contraindications. Entecavir/Tenofovir were restricted to certain hospitals and renal failure/kidney disease was mentioned as a contraindication/side effects for

Tenofovir. Lamivudine was also restricted to certain hospitals and described as having a low barrier to resistance. Telbivudine was associated with a low barrier to resistance and restricted for use in patients with a low viral load and certain hospitals. Adefovir was also restricted to certain hospitals and defined as having limited efficacy compared to other options.

Availability of HCV treatment

None of the treatment options was reported to be completely restricted, although some restrictions were in place for all. Restriction to selected hospitals was reported for all options. Duration was reported for interferon α and Teleprevir. Co-morbidities, especially psychiatric disorders were reported for interferon α . Cardiac disease, anaemia and renal impairment were listed as contraindications for use of Ribavirin. Genotype, drug interactions, side effects/contraindications such as anaemia and allergic reactions and the need for considerable professional expertise were noted as restrictions in place for Boceprevir/Teleprevir.

Treatment limitations among patient/population groups

Opinions about the restrictions in place for undocumented migrants and patients without insurance cover were diverse, although there is a trend towards complete or significant restriction among these groups. Most report no or some restrictions for asylum seekers, although there are some who report significant restrictions are in place. There are no or few restrictions in place for patients with state insurance only, people injecting illicit drugs and patients abusing alcohol.

Part 3 : Guidelines

Data gathered via a systematic literature search and via the survey					
#	Produced by	Date	Title and URL	Identified	
				Via survey (specify)	Via lit. search
1	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (The National Institute for Public Health and the Environment)	HBV 2013 (update) HCV 2011	LCI-richtlijn Hepatitis B and C http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Hepatitis_B OR http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Hepatitis_C	All	

2	RIVM	2011	Bescherming tegen hepatitis B voor baby's van dragersmoeders (<i>"C1b Protocol Hepatitis B immunisation of newborns of HBsAg positive mothers"</i>) http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Protocolen/Infectieziekten/Rijksvaccinatieprogramma/Factsheet_Bescherming_tegen_hepatitis_B_voor_baby%E2%80%99s_van_dragersmoeders	PHE	
3	RIVM	2012	Landelijke richtlijn preventie transmissie van hepatitis B van medisch personeel naar patiënten. (<i>"National guideline prevention of hepatitis B virus transmission from health care workers to patients"</i>) http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:53526&type=org&disposition=inline&ns_nc=1	Sp.	
4	Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) (<i>Dutch College of General Practitioners</i>)	2007	Virushepatitis en andere leveraandoeningen (<i>"Viral hepatitis and other liver diseases"</i>) https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/virushepatitis-en-andere-leveraandoeningen	All	
5	NV MDL (<i>Dutch Association for Specialists in Gastroenterology & Hepatology</i>)	2012	Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-B-virusinfectie (<i>Treatment Guideline for chronic hepatitis B virus infection</i>) http://www.mdl.nl/uploads/240/1109/Richtlijn_HBV_nieuwe_inzichten_2012.pdf English version: http://www.njmonline.nl/getpdf.php?t=a&id=10000884	PHE, GP, Sp..	X
	NV MDL (<i>Dutch Association for Specialists in Gastroenterology & Hepatology</i>)	2011	Richtlijn hepatitis C monoïnfectie (<i>Hepatitis C monoïnfectie guideline</i>) http://www.mdl.nl/uploads/240/1336/Richtlijn_HCV_definitief_t.b.v_website.pdf English version: http://www.njmonline.nl/getpdf.php?t=a&id=10001001		

Part 4 : Health system context and the history of migration in the Netherlands

This section is based a literature search of sources and scientific evidence.

Overview

The Netherlands has an insurance-based health system operated since 2006 by private health insurance companies. The Health Insurance Act set some public limiting conditions in order to guarantee that health care insurance is affordable for all, including those on low incomes or with high care costs. All regular residents in the Netherlands are obliged to take out health insurance covering a standard package of essential health care, the content of which is determined by the government and includes practically all essential care. Insurers cannot discriminate on the basis age, gender and existing health status.

History of migration

The largest wave of migration to the Netherlands started in the 1950s and 1960s through the recruitment of 'guest workers' from Turkey, southern Europe and north Africa. In the Netherlands, the increasing numbers of 'allochtonen' and their socially disadvantaged position obliged the Government towards the end of the 1970s to adopt an explicit policy on diversity. There was particular concern about the marginalisation of Turkish and Moroccan labour migrants and their families, as well as migrants from Surinam and the Antilles. These groups were designated as 'ethnic minorities' and as such were entitled to extra

resources to improve their education and housing. Stronger measures were also taken against discrimination. Former guest workers and their families are reported to experience more problems of integration than migrants from the former Dutch colonies, including Suriname and the Dutch Antilles. Historically a tolerant, progressive and inclusive society, in recent years there have been rising anti-Islamic tensions, racial violence and intense political debate about immigration. Recently, the main responsibility for the health of migrants and ethnic minorities was placed firmly on the shoulders of these groups themselves; rhetoric was bounded in the notion that they must learn to take better care of themselves and to use the existing services more effectively. The Government's policy on integration stressed 'inburgering', the adaptation of the migrant to dominant Dutch norms.

Migrant health policy

The Netherlands stands out in Europe for its sustained and systematic attention to problems of migrant health, although the policy rhetoric in recent years has shifted towards promoting integration of migrants into Dutch society. A paper by Suurmond, Stronks and Mladovsky points to specific programmes including 'immigrant health promoters' who provide patients with information in their own language and mediate between care providers and immigrants. A free interpreter service (in almost 100 languages) is also available for most health care providers such as GPs and doctors and nurses in hospitals.

More targeted government policies include The Community Health Service for Asylum seekers (in Dutch: MOA), which provides health care services for this group. Using government funds, the Central Agency for the Reception of Asylum Seekers (COA) contracts through a health care insurer to organize the provision of services including general practitioners, pharmacists, dentists, physiotherapists, obstetricians, hospitals, mental health care providers and home care services. Services such as health education, child health care, infectious disease control, and hygiene and safety inspections are also provided.

Unlike most EU countries, national surveys in the Netherlands include data about immigrant health and access to health care for official purposes. Among Dutch researchers it is generally agreed that all epidemiological studies should make use of the same immigrant status indicators, i.e. country of birth, and maternal and paternal country(ies) of birth. All persons with at least one parent born outside the Netherlands are referred to as 'allochtonen'.

The refugee health centre Pharos was set up by the Government in 1993 to consolidate and expand the provisions already

implemented for this group. In the 1990s, increasing attention was paid to other problems that refugees might have besides their traumatic symptoms, and in 2000 categorical services were almost entirely integrated within general health services.

Access to health care

Administrative requirements, specifically social health insurance and registration with a GP are in place for entitlement to health care. Although legislation in 1998 (Koppelingswet) made it impossible for undocumented migrants to apply for health insurance, health services such as hospitals may opt to treat only these patients whose life is in danger or when public health is endangered. However, medical care providers (such as GPs) are entitled to reimbursement for non-emergency care from a special fund and one study found that access to health care is similar as for residents.

Health care use

Differences in expectation of health professionals and the gate-keeping role of the GP have been identified as barriers to health care use by ethnic minorities and migrants. A study in the Rotterdam area found increased referrals to outpatient internal medicine services among first generation migrants, specifically for gastrointestinal signs and symptoms and liver diseases. Ethnic minority women are less likely to present in early pregnancy to antenatal care.

References

- Rechel et al Eds. (2011) *Migration and Health in the EU*. European Observatory on Health Systems and Policy Series.
- Suurmond, J., Stronks, K., and Mladovsky, P., *Migrant Health Policies in The Netherlands* Euro Observer Vol. 9 Number 4 Winter 2007.
- Schäfer W, Kroneman M, Boerma W, van den Berg M, Westert G, Devillé W and van Ginneken E. *The Netherlands: Health System Review*. Health Systems in Transition, 2010; 12(1):1–229.
- Lanting, L. C., A. H. Bootsma, et al. (2008). *Ethnic differences in internal medicine referrals and diagnosis in the Netherlands*. BMC Public Health 8: 287.
- de Jonge, A., M. Rijnders, et al. (2011). *Limited midwifery care for undocumented women in the Netherlands*. J Psychosom Obstet Gynaecol 32(4): 182-188.



Co-funded by
the Health Programme
of the European Union

Responsibility for the information and views set out in this document lies entirely with the authors. The European Commission is not responsible for any use that may be made of the information contained herein.

Country Profile

Hepatitis B and C in Hungary

By the HEPscreen WP4 Team:

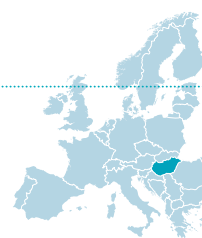
Abby Falla, Amena Ahmad, Miriam Levi and Irene Veldhuijzen



This document has four parts. The first part presents **demographic and epidemiological data** including the estimated burden of viral hepatitis in migrants. The second part summarises the data gathered via a **survey among experts in public health and in health care services** involved in viral hepatitis screening or clinical management. The third part lists **guidelines about viral hepatitis** available. Finally, an overview of the **health system context and the history of migration** is included.

Part 1 : Demographics and epidemiology

- ▶ Population: 10 million (2009)
- ▶ Foreign born population: 407,000 (4.1% of total population)
- ▶ Hepatitis B prevalence: 1.08% (108,000 cases)
- ▶ Hepatitis C prevalence: 0.6%



Burden of chronic Hepatitis B (CHB) and C among migrants in Hungary

The baseline anti-HCV prevalence rate in Hungary is estimated to be around 0.6%. A lower rate among PWID is thought to be one of the reasons for this low prevalence rate. Most chronic infections are a result of transfusions before 1992. Thirty to fifty

thousand (30-50,000) irregular migrants, mainly from China and Vietnam, are estimated to reside in Hungary. Since both China and Vietnam are high hepatitis B endemicity countries, they also contribute to the CHB cases.

Estimated number of CHB cases among the five main CHB affected migrant populations in Hungary

Country of Birth of Main Migrant Populations	FGM Population Size in 2009 (1000s)	Estimated CHB prevalence	Estimated number of CHB cases among migrants
Romania	198,229	6.6 - 7.8	13,003 - 15,428
Former Yugoslavia	33,694	1.3 - 6.6	445 - 2237
Former USSR	31,205	2.7 - 4.9	855 - 1532
China	5,632	11.7 - 12.8	658 - 721
Vietnam	2,146	11.5 - 13.5	246 - 290

Liver disease burden and hepatitis care performance

The estimated age-standardised mortality rates of cirrhosis and liver cancer in Hungary are 103 and 6.4 for men and 32 and 2.1 for women (per 100,000).¹

Hepatitis care performance in 30 European countries is com-

pared in the Euro Hepatitis Index and Hungary ranks 27th in this comparison. Hungary scores relatively low in the sub-discipline prevention.²

References

- ¹ EASL (2013). The Burden of Liver Disease in Europe: A review of Available Epidemiological Data
- ² Health Consumer Powerhouse (2012). Euro Hepatitis Index 2012 Report

Part 2 : Survey among experts in health care and public health

In this online survey, we explored current practices and envisaged a 'patient pathway' from screening and diagnosis, to counselling and referral, to clinical management and treatment. Data on were collected from 23 experts across six specialities: public health; antenatal care; general practice; sexual health services; health care for asylum seekers; and specialist secondary care.

Screening for Hepatitis B and C

We explored how common it is for population/risk groups to be screened for hepatitis B/C. Responses revealed inconsistencies in screening practices as evident in the table below¹.

Population Groups	Screening for Hepatitis B (HBV)	Screening for Hepatitis C (HCV)
Pregnant women	Very frequently practiced	Not practiced according to PHE*; varied response from ANC
First generation/resident migrants	Varied response from PHE*; very frequently practiced by GPs*; sporadic practice among SHS	Varied response
Asylum seekers	Varied response from PHE*, rarely practiced by ASCP	
PWID	Varied response from PHE*, very frequently practiced by GPs*; sporadic practice among SHS	Sporadic practice according to PHE* and SHS, very frequently practiced by GPs*
Sex workers	Very frequently practiced among PHE*, commonly practiced among SHS, sporadic practice among GPs*	Sporadic practice among PHE* and GPs*, very frequently practiced among SHS
MSM	Sporadic practice among GPs* and SHS, varied response from PHE*	Sporadic practice by all services
HIV positive patients	Very frequently practiced among SHS and PHE*, sporadic practice among GPs*	Very frequently practiced among SHS, sporadic practice among GPs*, varied response from PHE*
Patients with 2nd abnormal liver function test	Very frequently practiced among GPs*, varied response from PHE*	Sporadic practice according to PHE*, very frequently practiced among GPs*
Patients with suggestive clinical symptoms	Very frequently according to PHE* and GPs*	Varied response from PHE*, very frequently practiced among GPs*
On patient's request	Very frequently practiced among GPs*, sporadic practice among SHS	GPs* unsure, sporadic practice among SHS
Contacts of hepatitis B/C pos. patients	Very frequently practiced according to PHE* and GPs*, commonly practiced among Sp SHS and ASCP	Very frequently practiced by GPs*, commonly practiced by SHS and Sp; sporadic practice among ASCP, varied response from PHE*
Contacts of hepatitis B pos. pregnant women	Commonly practiced	-
Hepatitis C pos. patients for Hepatitis B and vice versa	Very frequently practiced according to PHE* and GPs*, commonly practiced by SHS and Sp, varied response from ASCP	Very frequently practiced by GPs*, commonly practiced by Sp, varied response from PHE*, SHS and ASCP

Legend

Labelled as:	Corresponds to...% in questionnaire survey
Very frequently practiced	>= 85% - Yes/Very common/on a regular basis
Commonly practiced	60% - 84.9% - Yes/Very common/on a regular basis
Not practiced	>= 85% - No/rarely or never
Rarely practiced	60% - 84.9% - No/rarely or never
Sporadic practice	>= 60% sporadic/irregular practice
Mostly unsure	>= 60% Unsure
Varied response	< 60% in all categories

¹ Abbreviations

GPs - General Practitioners; SHS - Sexual Health Services; ASCP - Asylum Seeker Care Providers; Sp. - Specialist secondary care; PHE - Public Health Experts; ANC - Antenatal Care Providers.

*Cautious interpretation due to few respondents among PHE (2) and GPs (1)

Conclusions from the survey

- ▶ Concluding from the survey, universal HBV (HBsAg) screening exists for pregnant women, however HCV screening is not regularly offered.
- ▶ Responses to HBV/HCV screening of migrants (including new and resident migrants) varied widely.
- ▶ Most asylum seeker care respondents stated that both HBV and HCV screening is generally not carried out and also that no regional differences exist in this practice within the country. This signifies that although both infections are prevalent in the countries of origin of many asylum seekers, screening is commonly not practiced. In addition access to health care is subject to legal restrictions in Hungary which implies that asylum seekers are only entitled to emergency-care.
- ▶ Responses to HBV and HCV screening of behavioural high risk groups (including PWID, Sex workers and MSM) varied. Sexual health service providers only screen sex workers commonly for HBV and HCV and MSM are not routinely screened.
- ▶ The 'European AIDS Clinical Society' (EACS) guidelines recommend screening HIV positive patients for HBV and HCV which is only reflected in the responses of the sexual health service providers. Surprisingly it doesn't seem to be common practice among GPs.
- ▶ In Hungary patients with a second (repeated) abnormal liver function test (LFT) or clinical symptoms would prompt the GP to recommend HBV and HCV screening. Public health experts varied in their opinion between common and sporadic.
- ▶ GPs would only screen patients for HBV if they request for a test on account of fear of having been exposed but are unsure about HCV. Sexual health services would only screen sporadically on a patients request.
- ▶ Responses suggest that screening contacts of hepatitis B pos. patients seems to be common practice. While screening contacts of hepatitis C pos. patients also seems to be common practice among specialists, sexual health service providers and GPs, isn't commonly practiced among public health experts and asylum seeker care providers.

The survey responses brought to light the diversity in current HBV and HCV screening practices both among members of the same professional group as well as among different professional groups in Hungary. The decision to offer a hepatitis B/C screening to migrants and other at risk groups lies within the discretion of the health care professionals with whom they have their initial contact. This is highly subjective and dependent on the knowledge, personal judgement and past experience of the health care provider as well as the health

systems context within which the service is to be provided. This highlights the risk of many chronic hepatitis B and C cases being lost on account of the current situation of inconsistent screening and signifies the urgent need for establishing clear guidelines and responsibilities and uniform policies.

Barriers to Hepatitis B/C screening

The surveyed experts considered the following as major barriers to the uptake of screening among first generation migrants in Hungary:

- ▶ limited awareness about Hepatitis B and C in general and about its long term consequences,
- ▶ the subjective feeling of being healthy,
- ▶ the unawareness of first generation migrants from endemic countries about their significantly higher risk to be infected,
- ▶ the limited awareness that screening and subsequent treatment can prevent future complications
- ▶ the lack of information about where to go for testing and
- ▶ language barriers

In addition the lack of availability of translated materials about Hepatitis B/C and interpreter services was stated as a major barrier for why migrants are not being screened at the first point of contact with primary health care services e.g. general practitioners.

Training available to health care professionals

Training about chronic hepatitis B or C is most available to secondary care specialists. Availability seems less routine among GPs, antenatal care experts and health care professionals involved in health care for asylum seekers. All SHS/GUM respondents indicated that training was not available for professionals in their field. Examples of specific training available included e-learning materials and courses, refresher training/CME, scientific conferences organised 2-3 times a year, annual international conferences including EASL, AASLD and the Asian Hepatitis Forum, and annual meeting of the professional consensus protocol update.

Availability of patient information materials and interpreters

Materials about hepatitis B and C in Hungarian were most commonly available in specialist secondary care and antenatal care although there was no survey where all respondents indicated it was very common. The mixed response among ex-

perts in health care for asylum seekers suggests that these are quite commonly available whereas these materials are rarely or never available in SHS/GUM services. Materials in languages other than Hungarian were only commonly available in secondary care, although only among a minority. Translated materials about hepatitis B/C were rarely or never available in antenatal care, GPs and SHS/GUM. Experts in health care for asylum seekers were mostly uncertain.

Telephone interpreters are not commonly available in any service but especially rare in GPs, SHS/GUM services and antenatal care. Availability of telephone interpreters was also rare in specialist secondary care, although a minority reported availability as variable. Face to face interpreters were more common than telephone-based, especially in antenatal care, care for asylum seekers and specialist secondary care. However, these services were by no means widespread or standard and many still reported rare availability, including all SHS/GUM respondents and some antenatal care and secondary care specialists. Face to face interpreters in health services for asylum seekers were most common.

Hepatitis-related nationally certified centres/centres of excellence

Most secondary care specialists indicated that a list of these centres exists in Hungary that it is updated annually by the National Health Insurance Fund Administration (*Országos Egészségbiztosítási Pénztár*), sent to all GPs and includes details of between 25–35 hepatitis centres of excellence.

Counselling quality and provision

The single GP survey respondent indicated that GPs often provide post-test counselling to patients testing positive for HBV/HCV, of which the quality is good, and refer to Public Health Services for counselling. The quality of pre-test counselling is also good.

Antenatal care providers, specifically midwives and gynaecologists, and GPs provide pregnant women with pre-test counselling. Some professionals provide excellent quality pre-test counselling but the quality provided by others is only basic or poor. For pregnant women testing positive, pre-birth referral for counselling to gastroenterologists/hepatologists seems to be current common practice. Gastroenterologists/hepatologists are mostly responsible for counselling, yet some respondents indicated that Public Health Services or gynaecologists/obstetricians have the main responsibility for post-test counselling. Nevertheless, the quality of post-test counselling provided by antenatal care providers is excellent or good.

Health care centres at receiving centres seem to play a central role in the care for asylum seeker patients. Along with Public Health Services, these services are identified as those who provide asylum seekers with information and advice before a test however the quality of this pre-test counselling is poor or none-existent. Health services at receiving centres/national border controls are also identified as having the main responsibility for providing post-test counselling, which is more comprehensive than pre-test counselling and rated excellent quality.

The quality of pre-test counselling provided by SHS/GUM clinics is mixed, varying from excellent to good or basic. SHS/GUM clinics are less involved in post-test counselling for HBV and/or HCV positive patients and the post-test counselling provided generally of basic or poor quality. SHS/GUM clinics identify gastroenterologists/hepatologists or infectious disease specialists as the professionals responsible.

Secondary care specialists, although identified as having the main responsibility for post-test counselling by most services, provide mixed quality counselling; some provide excellent whereas some provide basic quality post-test counselling.

Referral practices

No clinical indicators are used to define a selection of patients for referral to specialist care from neither GPs, antenatal care nor SHS/GUM, that latter of which refer either directly or via GPs. Most specialists however reported rarely receiving patients from SHS/GUM services which suggests most patients probably are referred via the GP. GPs were the most common service that specialists receive patients from, although for some this was not routine. Patients were in general rarely or never received by specialists from antenatal care providers. There seem to be varied patterns of referral for asylum seeker patients. One respondent suggested that the right to health care for asylum seeker patients, including onward referral, was related to the medical necessity/urgency. Most specialists report rarely or never receiving patients from health care services at receiving centres, despite the apparent central role of these services in care for asylum seeker patients.

It is not clear from the results whether patients who do not qualify for treatment after the initial evaluation are referred back to the GP; specialist survey results are diverse and suggest this is not routine or rarely or never current practice yet the single GP survey response was very common. Patients undergoing antiviral treatment are rarely or never referred back to GPs and GPs are generally rarely or never involved in monitoring ALT, viral load or side effects in these patients. Current practice relating to referral of patients who have had a sustained virological response to treatment back to the GP

is also difficult to ascertain as specialists are split between the very common and rarely or never. Non responders to treatment are usually rarely or not routinely referred back to their GPs.

Use of diagnostic tests

HBe antigen, ALT, other biochemical markers, viral load and ultrasound are the most commonly reported diagnostic tools used in initial patient evaluations. Genotyping, liver biopsy and elastography were not routinely used, the first two much less than the latter.

Availability of HBV treatment

Complete restrictions were only reported in the use of Telbivudine. For the majority, there are no restrictions in the use of interferon α , Entecavir/Tenofovir, Lamivudine or Adefovir. Duration and contraindications such as ALT and genotype were reported for interferon α . Restriction to selected hospitals was reported for interferon α , Entecavir/Tenofovir, Adefovir and Lamivudine. Resistance to other drugs was reported

for Tenofovir. Adefovir and Lamivudine were described as not a first line drug choices.

Availability of HCV treatment

Few reported restrictions in the use of interferon α and Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C infection, and among those who did duration and selection hospitals were mentioned. Most respondents indicated that the use of the two new protease inhibitors are completely restricted/cannot be prescribed.

Treatment limitations among patient/population groups

Antiviral treatment for chronic hepatitis B and/or C is completely or significantly restricted for undocumented migrants, asylum seekers, patients with no insurance, patients abusing alcohol and patients who inject illicit drugs. No or few restrictions were reported for patients with state insurance only, although a minority indicated significant restrictions are in place.

Part 3 : Guidelines

About viral hepatitis available in Hungary using systematic literature search methods alongside the survey among experts.					
#	Produced by	Date	Title and URL	Identified	
				Via survey (specify)	Via lit. search
1	A Nemzeti Erőforrás Minisztérium (The Ministry of National Resources)	2011	Szakmai protokollja a C hepatitisz antivirális kezeléséről (Eü. Közlöny LXI. évf. 7. szám) (Professional protocol for addressing the viral hepatitis C (Medical Journal 2011. Vol. LXI No. 7 pg. 1393) http://www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2011/7.pdf	PHE, ASCP	
2	Országos Közegészségügyi Intézet (jogutódja OEK) (National Institute of Public Health)		Tájékoztató A HBsAg pozitív terhes nőknek (Memorandum for HBsAg positive pregnant women)	PHE	
3	Orvosi Hetilap (OH) (Journal of the Hungarian Medical Association) 2010, 151; 24-28	2010	Protokol a B- és D hepatitisz antivirális kezelésére (Protocol B and hepatitis C antiviral treatment) http://www.akademiai.com/content/n66183h7266q7845/?p=fb7999b84fbc4a32bc7faebf18c4067b&pi=6	ASCP	
4	OH (Journal of the Hungarian Medical Association) 2012, 153: 375-394	2012	Ajánlás a B-, a C- és a D- vírus hepatitiszek diagnosztikájára és kezelésére (Recommendations for the diagnosis and treatment of viral hepatitis B, C & D) http://www.akademiai.com/content/6263070941124553/?p=120c87be9dea4e8b83c94c95e128144c&pi=1	PHE, Sp.	

5	The national specialist conference organised by - Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) (<i>Hungarian Society for Gastroenterology</i>) - Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság (<i>Hungarian Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>)	Updated annually	Ajánlása, évente frissítve a szakorvosokkal együtt rendezett országos konszenzus konferencián alapulva (<i>Annual update of recommendations from the national consensus conference organized by specialists</i>)	Sp., ASCP, ANC	
6	Hepatológiai szekció, Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) (<i>Hepatology Section, National Health Insurance Fund</i>)	2010	Krónikus B-vírus hepatitis kezelése (<i>Treatment of chronic hepatitis B virus</i>) http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OEPHUSZAK_EUSZOLG/FINANSZ%C3%8DROZ%C3%81SI%20PROTOKOLL/ARCH%C3%8DVUM/FINANSZ%C3%8DROZ%C3%81SI%20PROTOKOLLOK%20-%20ARCH%C3%8DVUM%202010.%20I%C3%99ANIUS/9.PDF	Sp.	X
7	Lege Artis Medicinæ Journal. 2006, 16(11)	2006	Hepatitis C – Tények és dilemmák (<i>Hepatitis C - Facts and dilemmas</i>) http://www.elitmed.hu/kiadvanyaink/lam_lege_artis_medicin/hepatitis_c_tenyek_es_dilemmak-528/	ASCP	

Part 4 : Health system context and the history of migration in Italy

This section is based a literature search of sources and scientific evidence.

Overview

The Hungarian constitution recognizes the right to health of everyone living on their territory. Entitlement to health care is based mainly on (compulsory) participation in the social insurance scheme, introduced in 1990, and for a few services it is based on citizenship. Responsibility for arranging the provision of primary health care services lies with local governments. Responsibility for providing specialist health care lies with county governments. New performance-based provider payment methods were introduced later (capitation in primary care, fee-for-service for out patient specialist services, and diagnosis-related groups (DRGs) in the acute inpatient care sector) together with cost-containment mechanisms to ensure that the preset budgets were not exceeded.

History of migration

The recent history of migration to Hungary shares similarities with western Europe during its guest-worker phase of the 1960s and early 1970s. The number of foreign workers migrating from further east has been growing since the early 1990s. These people are working (often illegally) in the agriculture and construction industries and in the low-skilled and low-paid service sector. Often, they are replacing the Hungarian nationals who have moved to work in western Europe.

Migrant health policy

Most research articles published about health care policies for migrant populations in Hungary are focused on the Roma population, reflecting the concentration of this population in

the central and eastern European FSU region. Many relevant articles are written in Hungarian although a search of medical and academic literature has revealed some English language publications.

In the framework of Hungary's National Public Health Programme, funding has been dedicated to research into the health and social problems of the Roma population as well as to various training activities to improve the attitude of health and social care workers toward this minority. Information on country of birth, citizenship, religion, nationality or ethnicity and language are collected in official statistics in Hungary (adapted from Simon, 2007 in the EURO Observatory Report).

Access to health care

With the exception of stateless persons, undocumented migrants are not entitled to benefits of the Hungarian health insurance scheme and do not have access to any publicly subsidized health care in Hungary aside from emergency care, which is always free of charge. As for access to other medical services, as with any other person without a national health insurance identification card, undocumented migrants must pay the conventional fees established for each category of services. In the absence of a clear-cut definition of "emergency care", it falls to health providers to interpret what constitutes an "emergency". There are many differences of interpretation among hospitals although research suggests that hospital staff have the tendency to interpret this concept quite widely, especially if the patient is an ethnic Hungarian or speaks the language. In general however, undocumented migrants are considered by previous studies to have minimal entitlement rights. In a study into the quality of access of migrants to long-term residence in EU countries, Niessen et al. rated Hungary, on a scale of 1-100, at 50 or 'halfway to best practice'. Nørredam et al found that legal restrictions in place in access to health care for asylum seekers mean that these groups are also only entitled to emergency care.

In addition to their high burden of ill health, Kóza et al. found that Roma people face barriers in accessing health services, particularly preventive interventions and specialist care, which consistent with extensive evidence of such barriers to care reported in qualitative studies. This partly reflects poorer access because Roma settlements are often underserved by essential services and, where they exist, are often difficult to staff. However, a further important factor is the high frequency with which Roma respondents described experiencing direct discrimination when seeking care, again consistent with existing qualitative studies.

Health care use

As alluded to above, there is a lack of medical personnel in Hungary, especially in small villages and rural areas where people are obliged to travel to see a doctor. Research suggests that very few undocumented migrants seek health care in Hungarian public hospitals and, most probably, use their own informal networks and may even use health insurance cards from family members or friends, making it very difficult for hospitals to know their real administrative status.

References

- Gaal, P. (2005). "Benefits and entitlements in the Hungarian health care system." *Eur J Health Econ Suppl*: 37-45.
- Kósa et al A "Comparative Health Survey of the Inhabitants of Roma Settlements in Hungary"; *American Journal of Public Health* May 2007, Vol. 97, No. 5.
- Migration and Health in the European Union. European Observatory on Health Systems and Policy Series. Rechel et al Eds. 2011.
- Norredam, M., A. Mygind, et al. (2006). "Access to health care for asylum seekers in the European Union--a comparative study of country policies." *Eur J Public Health* 16(3): 286-290.
- Nielsen, S. S., A. Krasnik, et al. (2009). "Registry data for cross-country comparisons of migrants' healthcare utilization in the EU: a survey study of availability and content." *BMC Health Serv Res* 9: 210.



Co-funded by
the Health Programme
of the European Union

Responsibility for the information and views set out in this document lies entirely with the authors. The European Commission is not responsible for any use that may be made of the information contained herein.

Country Profile

Hepatitis B and C in Italy

By the HEPscreen WP4 Team:

Abby Falla, Amena Ahmad, Miriam Levi and Irene Veldhuijzen



This document has four parts. The first part presents **demographic and epidemiological data** including the estimated burden of viral hepatitis in migrants. The second part summarises the data gathered via a **survey among experts in public health and in health care services** involved in viral hepatitis screening or clinical management. The third part lists **guidelines about viral hepatitis** available. Finally, an overview of the **health system context and the history of migration** is included.

Part 1 : Demographics and epidemiology

- ▶ Population: 60.2 million (2009)
- ▶ Migrant population (foreign born): 4.8 million (7.9% of the population)
- ▶ Chronic hepatitis B prevalence: 2.39% (1,438,605 cases)
- ▶ Chronic hepatitis C prevalence: 2.4 – 22.4% (very steep north-to-south gradient)



Burden of chronic Hepatitis B (CHB) and C among migrants in Italy

Italy has an estimated CHB baseline prevalence of 2.39%, the highest among the six HEPscreen countries, however a large number of studies used to estimate this prevalence were conducted before 1990. Irregular migrants in Italy, after several regularization schemes, were estimated at ~349,000 in 2007.

The baseline anti-HCV prevalence in Italy has a very wide range, depending on geographical location and age. Prevalence ranges from 2.4-22.4% have been reported in different studies. It is estimated that ~60% HCV positive cases are over 65 years of age. There is also a substantial increase in HCV prevalence, geographically, from north to south.

Estimated number of CHB cases among the five main CHB affected migrant populations in Italy:

Country of Birth of Main Migrant Populations	FGM Population Size in 2009 (1000s)	Estimated CHB prevalence	Estimated number of CHB cases among migrants
Romania	847,500	7.19	55,596 – 66,190
Albania	482,400	12.39	47,034 – 72,505
Morocco	355,900	3.7	5,374 – 20,963
China	92,500	12.25	10,823 – 11,840
Moldova	108,400	9.61	7,501 – 13,322

Liver disease burden and hepatitis care performance

The estimated age-standardised mortality rates of cirrhosis and liver cancer in Italy are 12.9 and 10.4 for men and 4.6 and 3.5 for women (per 100,000).¹ Hepatitis care performance in 30 European countries is com-

pared in the Euro Hepatitis Index and Italy ranks 6th in this comparison. Italy performs well on liver transplantations and scores relatively high in the sub-discipline 'outcomes'.²

References

- ¹ EASL (2013). The Burden of Liver Disease in Europe: A review of Available Epidemiological Data
² Health Consumer Powerhouse (2012). Euro Hepatitis Index 2012 Report

Part 2 : Survey among experts in health care and public health

In this online survey, we explored current practices and envisaged a 'patient pathway' from screening and diagnosis, to counselling and referral, to clinical management and treatment. Data were collected from 60 experts across six specialities: public health; antenatal care; general practice; sexual health services; health care for asylum seekers; and specialist secondary care.

Screening for Hepatitis B and C

We explored how common it is for population/risk groups to be screened for hepatitis B/C. Responses revealed inconsistencies in screening practices as evident in the table below¹.

Population Groups	Screening for Hepatitis B (HBV)	Screening for Hepatitis C (HCV)
Pregnant women	Very frequently practiced	Commonly practiced according to PHE and ANC
First generation/resident migrants	Varied response from PHE and GPs, very frequently practiced among SHS*	
Asylum seekers	Varied response from PHE, commonly practiced among ASCP	
PWID	Commonly practiced by GPs, varied response from PHE; and very frequently practiced by SHS*	
Sex workers	Varied response from PHE and GPs, very frequently practiced among SHS*	
MSM	Varied response from PHE and GPs, very frequently practiced among SHS*	
HIV positive patients	Commonly practiced according to PHE and GPs, very frequently practiced by SHS*	Commonly practiced among GPs, varied response from PHE, very frequently practiced by SHS*
Patients with 2nd abnormal LFT	Commonly practiced	Commonly practiced among GPs, varied response from PHE
Patients with suggestive clinical symptoms	Very frequently practiced by GPs, commonly practiced according to PHE	Very frequently practiced by GPs, varied response from PHE
On patient's request	Commonly practiced by GPs, sporadic practice among SHS*	
Contacts of hepatitis B/C pos. patients	Very frequently practiced by GPs, SHS* and Sp; commonly practiced according to PHE; and sporadic practice among ASCP	Commonly practiced by GPs and Sp; sporadic practice among ASCP; varied response from PHE; and very frequently practiced by SHS*
Contacts of hepatitis B pos. pregnant women	Commonly practiced	-
Hepatitis C pos. patients for HBV, and vice-versa	Commonly practiced according to PHE, GPs, ASCP and Sp, very frequently practiced by SHS*	Very frequently practiced by Sp and SHS*; commonly practiced by GPs and ASCP; and varied response from PHE

Legend

Labelled as:	Corresponds to...% in questionnaire survey
Very frequently practiced	>= 85% - Yes/Very common/on a regular basis
Commonly practiced	60% - 84.9% - Yes/Very common/on a regular basis
Not practiced	>= 85% - No/rarely or never
Rarely practiced	60% - 84.9% - No/rarely or never
Sporadic practice	>= 60% sporadic/irregular practice
Mostly unsure	>= 60% Unsure
Varied response	< 60% in all categories

¹ Abbreviations

GPs - General Practitioners; SHS - Sexual Health Services; ASCP - Asylum Seeker Care Providers; Sp. - Specialist secondary care; PHE - Public Health Experts; -ANC - Antenatal Care Providers.

*Cautious interpretation due to few respondents among GPs (n=2), SHS (n=2) and ASCP (n=1)

Conclusions from the survey

- ▶ Concluding from the survey, universal HBV (HBsAg) screening exists for pregnant women. In Italy screening pregnant women for HCV also seems to be common practice.
- ▶ Responses to HBV and HCV screening of new and resident migrants varied widely suggesting that no standard practice exists.
- ▶ Screening for HBV and HCV seems to be more commonly practiced by asylum seeker care providers than thought by public health experts who gave a highly varied response.
- ▶ Screening practices for behavioural high risk groups including PWID, sex workers and MSM, for both HBV and HCV vary widely according to public health experts. According to GPs only the screening of PWID for HBV and HCV seems to be common practice.
- ▶ Different EU guidelines for the management of HIV/Aids patients state that HIV positive patients should be screened for both HBV and HCV. The responses of GPs suggest that this is commonly done for HBV in Italy. Public health experts too affirm this being common practice for HBV but give a varied response for HCV.
- ▶ General practitioners state that patients with a second (repeated) abnormal liver function test (LFT) or clinical symptoms would prompt them to recommend HBV and HCV screening. Public health experts say the same for HBV screening but give varied responses for HCV screening.
- ▶ Responses suggest that screening contacts of hepatitis B and C positive patients seems to be common practice among GPs and specialists. In addition according to public health experts screening contacts of hepatitis B positive patients is common practice but the responses for HCV screening practice varies.

The survey responses brought to light the diversity in current HBV and HCV screening practices both among members of the same professional group as well as among different professional groups in Italy. The decision to offer a hepatitis B/C screening to migrants and other at risk groups lies within the discretion of the health care professionals with whom they have their initial contact. This is highly subjective and dependent on the knowledge, personal judgment and past experience of the health care provider as well as the health systems context within which the service is to be provided. This highlights the risk of many chronic hepatitis B and C cases being lost on account of the current situation of inconsistent screening and signifies the urgent need for establishing clear guidelines and responsibilities and uniform policies.

Barriers to Hepatitis B/C screening

The surveyed experts considered the following as major barriers to the uptake of screening among first generation migrants in Italy:

- ▶ limited awareness about Hepatitis B and C in general and about its long term consequences,
- ▶ the subjective feeling of being healthy,
- ▶ the unawareness of first generation migrants from endemic countries about their significantly higher risk to be infected,
- ▶ the limited awareness that screening and subsequent treatment can prevent future complications and
- ▶ the lack of information about where to go for testing

In addition the lack of availability of translated materials about Hepatitis B/C and interpreter services was stated as a major barrier for why migrants are not being screened at the first point of contact with primary health care services e.g. general practitioners.

Training available to health care professionals

Training about chronic hepatitis B or C is available to GPs and specialist secondary care providers although a significant minority of the latter indicated it was not. Training is reported to be much less available for antenatal care providers, SHS/GUM specialists and professionals involved in health care for asylum seekers. Examples of specific training included courses (including a CME course about STIs) organised by ASLs (Azienda Sanitaria Locale or Local Health Authorities), refresher training especially the course 'infectious diseases in pregnancy', scientific conferences organised by scientific societies including one organised by the Italian Society of General Medicine (SIMG) and compulsory courses in training to become a GP.

Availability of patient information materials and interpreters

Materials about hepatitis B and C in Italian are mostly variably or rarely or never available, but especially so in GPs, health services for asylum seekers and antenatal care. Just under half of specialist secondary care providers reported patient materials about hepatitis B/C to be very commonly available, with two respondents indicating rarely or never. Materials in languages other than Italian were much less commonly available in all services but especially rare in GPs. The majority in all surveys reported that translated materials about hepatitis B/C were rarely or never available for patients in their services.

Telephone interpreters are not commonly available any health service but especially not in GPs, SHS/GUM or secondary care.

A very small minority of antenatal care providers and experts in health care for asylum seekers reported them to be variable but overall this is an exception. Availability of face to face interpreters was slightly more common overall, although it was by no means very common is any service for these to be available to patients as the majority in all surveys indicated these were rarely or never available. These were especially rare in GPs.

Hepatitis-related nationally certified centres/centres of excellence

Just three of nine secondary care specialists indicated that a list of these centres exists, each of which provided different details of such a list. One highlighted one highlighted that a list was available from the AISF (Italian Association for the Study of the Liver), another detailed all clinical infectious diseases hospitals, and the third that the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT) has recently established list of the qualifying centres.

Counselling quality and provision

Pre-test counselling by GPs is generally good, with some exceptions of excellent or basic quality. GPs often also provide post-test counselling to positive hepatitis B or C patients, the quality of which is of comparable quality to the pre-test provision. GPs also refer patients to infectious diseases specialists or gastroenterologists/hepatologists for counselling too. The quality of pre-test counselling in specialist secondary care is mixed, with a notable trend towards good or basic quality ratings.

Antenatal care providers, specifically midwives and gynaecologists/obstetricians, most commonly provide women with information and advice before a test for HBV and the quality of this pre-test counselling is good on average but as with the GP results, some excellent and some basic exceptions in provision are also reported. Antenatal care providers also are involved in post-test counselling for HBV positive women, who are referred pre-birth for post-test counselling mostly to gastroenterologists/hepatologists or infectious diseases specialists. Results suggest that overall responsibility for counselling is probably shared between antenatal care and secondary care, with little involvement of GPs or Public Health Services.

According to the only SHS/GUM survey respondent, the quality of pre- and post-test counselling provided in these services is excellent. SHS/GUM clinics refer HBV/HCV positive patients for post-test counselling to gastroenterologists/hepatologists. Health care for asylum seeker patients seems to be complex. A range of health services including voluntary sector agencies, health care services at receiving centres, infectious disease specialists and Public Health Services are involved in pre-test

counselling, and therefore probably screening. However, this pre-test counselling is either of very poor or unknown quality. GPs, Public Health Services and gastroenterologists/hepatologists are all identified as those that provide diagnoses to HBV/HCV positive asylum seeker patients. The main responsibility for post-test counselling is suggested by one to be the GP but unknown by two respondents. The quality of this post-test counselling is difficult to determine; for one, it is good quality, for another it is very poor and for one it is unknown.

Referral practices

Mostly GP/Primary Care services refer all hepatitis B or C positive patients to secondary care but a minority use clinical indicators, mainly viral load but also HBe antigen status, ALT, life expectancy, age and co-morbidities, to define a selection of patients for referral to secondary care. Some do very commonly but most specialists do not routinely receive patients from GPs.

Current practices relating to referral of HBV positive pregnant women are difficult to describe; most antenatal care providers refer all women but a large proportion refer using clinical indicators, mainly ALT and HBe antigen but also viral load. Most specialists rarely or never receive patients from antenatal care providers although for some it is very common and for others it is not routine practice.

The single SHS survey respondent indicated that these services directly refer all patients to secondary care.

Referral practices asylum seeker patients seem to be complex. Many services, including maternity units, public health services, SHS clinics, GPs and health care services at receiving centres, are identified as those able to refer these patients to secondary care. Clinical indicators, mainly ALT and viral load but also stage of liver disease, are occasionally used or used by some services to define a subgroup of patients for referral although some indicated all patients are referred without the use of these clinical indicators. Most specialists rarely or never receive patients specifically from health services for asylum seeker services although it was very common or more variable for a notable minority, suggesting perhaps that dedicated health services for this group are not available and that health care is integrated within mainstream health services.

Most GPs indicated it was very common for patients who do not qualify for treatment after the initial evaluation to be referred back to the GP whereas most specialists indicated this was not routine practice. Similarly, the views of specialists and of GPs differ about the referral back to GPs of those undergoing treatment and the role of GPs in monitoring ALT, viral load and side effects; GPs indicated their involvement, especially in monitoring

ALT and side effects in these patients, as being very common whereas specialists indicated it was not routine or rare practice. Opinion is also divided and a trend difficult to describe regarding patients who have achieved a sustained virological response due to treatment, both between the two groups and especially among specialists. GPs again indicate it to be much more common practice that specialists for referral back to GPs of patients who are non-responders to treatment.

Use of diagnostic tests

ALT, viral load and ultrasound are used in the initial evaluation of patients. Also commonly used are HBe antigen and other biochemical markers but slightly less so than the first three. Genotyping and elastography are quite common but not routine. Liver biopsy was not routine.

Availability of HBV treatment

Restriction to certain hospitals was commonly reported for all of the antiviral treatment options for chronic hepatitis B. Duration was a restriction in the use of interferon α . Entecavir was reported to have limited efficacy in patients resistant to Lamivudine. Renal failure/kidney disease was mentioned as a contraindication/side effect of Tenofovir. Lamivudine was described as a suitable treatment limited for, or as a pre-emptive prophylaxis, in selected immuno-compromised patients.

Telbivudine is described as well tolerated by pregnant women and a treatment option limited for use in those with a low viral load due to the associated high risk of resistance. Adefovir had limited efficacy compared to other treatment options.

Availability of HCV treatment

There were minor restrictions in the use of the recommended treatment for chronic hepatitis C. Duration and restriction to certain hospitals was reported for all treatment options for chronic hepatitis C. Restrictions for interferon include co-morbidities, especially psychiatric disorder. Cardiac disease, anaemia and renal impairment were mentioned as contra-indications for use/stoppage of Ribavirin. Side effects such as anaemia and allergic reactions were highlighted for Boceprevir and Telaprevir.

Treatment limitations among patient/population groups

There were no or few restrictions for treatment of the patient/population groups including undocumented migrants, asylum seekers, those without insurance, those with state insurance only, patients injecting illicit drugs and patients abusing alcohol. Complete restriction was only reported by a small minority of respondents, mostly among those without insurance, patients injecting illicit drugs and patients abusing alcohol.

Part 3 : Guidelines

We identified guidelines available in Italy about viral hepatitis via systematic literature search methods and the survey among experts.					
#	Produced by	Date	Title and URL	Identified	
				Via survey (specify)	Via lit. search
1	Ministero della Salute, ISS, CeVEAS	2011	National GL for the management of the physiological pregnancy (Linea guida sulla gravidanza fisiologica)	ANC	
2	Ministry of Health	2012-14	National Prevention Plan (Piano Nazionale della Prevenzione)	ANC	
3	Ministry of Health	1991, 2000	Ministerial Decrees 0/10/1991 and 20/11/2000 (HBV vaccination for at-risk categories) (Decreto ministeriale 3 ottobre 1991 and Decreto ministeriale 20 novembre 2000)	ANC	

4	AISF (Italian Association for the Study of the Liver) SIMIT (Italian Society of Infectious and Tropical Diseases) FederSerD (Italian Federation Department's Operators and Addiction Services Italian Prison Medicine and Healthcare Society (S.I.M.S.Pe.)	2011	Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B and C in special population groups (migrants, intravenous drug users and prison inmates) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256097	ANC, Specialist	
5	AISF, SIMIT, SIMAST (Italian Society for the Study of Sexually Transmitted Diseases)	2010	Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19748329	GP, SHS, Specialist	
6	SNLG- Istituto Superiore di Sanità (National guidelines system - National Institute of Health)	2006	Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia (Screening for hepatitis C infections in adults) http://www.snlg-iss.it/cms/files/CC_epatite_C.pdf	ANC, GP	X
7	Emilia- Romagna Region	2010	Treatment of adults with chronic hepatitis B (Trattamento della epatite cronica B nell'adulto) http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/103-linee-guida-epatite-cronica-b	ANC	
8	Società Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Sessualmente Trasmissibili Società Italiana di Gastroenterologia, Associazione Pazienti Epac Onlus, Associazione Italiana per lo Studio del Fegato Società Italiana di Medicina Generale	2010	Epatiti: un'emergenza sommersa http://www.sosfegato.it/camo/onlus/es/Documento_indirizzo.pdf		X

Part 4 : Health system context and the history of migration in Italy

This section is based a literature search of sources and scientific evidence.

Overview

Italy's health care system is a regionally based national health service (Servizio Sanitario Nazionale (SSN)) that provides universal coverage free of charge at the point of service. The national level is responsible for ensuring the general objectives and fundamental principles of the national health care system. Regional governments, through the regional health departments, are responsible for ensuring the delivery of a benefits package through a network of population-based health management organizations (azienda sanitaria locale, 'local health enterprises' (ASLs)) and public and private accredited hospitals.

The catalogue of SSN benefits, (the livelli essenziali di assistenza (LEAs)), is defined in terms of a positive and negative list. The positive list contains the services that the SSN is required to provide uniformly in all regions. Regions are free to provide non-LEA services to their residents but must finance these with own source revenues, and some actually do so. The negative list excludes categories of defined services based on various criteria, including proven clinical ineffectiveness. The SSN also has a positive and a negative drug list in the National Pharmaceutical Formulary, outlining which medicines will be reimbursed by the SSN and which need to be paid for in full by patients, respectively.

History of migration

Historically a country of emigration, Italy has only relatively recently experienced large-scale immigration. Migration to Italy began in the early 1970s but rapidly so from the mid-1980s following the fall of the Soviet Union and the break up of Yugoslavia. Since the turn of the 21st century, waves of migration flowed from Albania and China. The number of migrants from China, almost exclusively from the south eastern province of Zhejiang, have grown rapidly over the last 20 years. Italy also grants asylum to a comparatively large proportion of those seeking asylum. For example, in 2010, Italy also granted refuge to 38% of asylum seeker applications.

Migrant health policy

The constitution of Italy recognizes the right to health of everyone living on their territories and Italy is one of just eleven European countries (one of which is outside the EU) to have so far adopted specific policies on migrant health. The policy objectives are mostly focused on equity in access to

health care, rather than specifically related to the health of migrants. The more immigrant-specific aspects include sexual and reproductive health and communicable diseases.

In a 2007 survey by Niessen et al. into the quality of access to long-term residence among migrants across the EU, Italy scored 67 on a quality scale (from 1-100). This study investigated how well member states incorporate migrants and based on 140 indicators, including the rights of migrants in the workplace, opportunities for permanent settlement, family reunification policy and the enactment and enforcement of domestic laws to combat racism and prejudice, they found Italy to perform best among the five countries with the largest migrant populations - France, Germany, Italy, Spain and the United Kingdom.

Country of birth and citizenship are the only two migration-related data categories collected in national statistics.

Access to health care

Foreigners have the obligation to register with the SSN, after which they are granted equal treatment and have the same rights and duties as any Italian citizen. Health assistance is also granted to dependent minors living in Italy, regardless of legal status. Children of foreigners registered with the SSN are entitled from birth to the same treatment conferred on any minor of Italian nationality. Immigrants usually access the health care system through specific immigrant health offices created inside ASLs and through some voluntary centres delivering health services specifically for immigrants.

Italy is one of few EU countries to offer undocumented migrants access to health services beyond emergency care, such as primary care, preventive care and treatment for communicable diseases, although the range of entitlement is different to that of Italian nationals. Undocumented migrants are entitled to urgent outpatient and hospital treatment or any other basic urgent treatments, even including long hospitalizations and preventive medicine. Preventive, necessary and urgent treatments are expressly defined by law. Undocumented pregnant women are granted full access to the health system until six months after childbirth.

Adaptation to other languages, the social and cultural characteristics of the immigrant population, and detecting access barriers to prevention and treatment services are all fairly

undeveloped policy objectives, although cultural mediators are available in some health services.

Health care use

Registry data on health care utilization allows for some identification of migrants at national or regional levels in Italy and period surveys at the national and regional level have been carried out. However, the European Committee on Social Rights has described an overall racist and xenophobic discourse in Italy that had resulted in unlawful campaigns leading to social isolation including access to health care, disproportionately targeting Roma and Sinti migrants (European Committee of Social Rights 2010).

migrant populations is higher than the Spanish average, especially among non-EU migrants, which in part explains higher usage of related services.

One study has shown that immigrants without residence permits use health services significantly less than documented migrants whereas another did not find significant differences in the utilization of health services between legal and illegal Equatorial migrants.

References

- Cessagno, A 'New Chinese Migrants in Italy.' International Migration. 2003 41(3) 187-213.
- Migration and Health in the European Union. European Observatory on Health Systems and Policy Series. Rechel et al Eds. 2011.
- Vazquez, M. L., R. Terraza-Nunez, et al. (2011). "Health policies for migrant populations in three European countries: England; Italy and Spain." Health Policy 101(1): 70-78.
- Giannoni and Mladovsky Migrant Health Policies in Italy Euro Observer Vol 9 Number 4 Winter 2007.
- Lo Scalzo A, Donatini A, Orzella L, Cicchetti A, Profi li S, Maresso A. Italy: Health system review. Health Systems in Transition, 2009; 11(6)1-216



Co-funded by
the Health Programme
of the European Union

Responsibility for the information and views set out in this document lies entirely with the authors. The European Commission is not responsible for any use that may be made of the information contained herein.

Country Profile

Hepatitis B and C in Spain

By the HEPscreen WP4 Team:

Abby Falla, Amena Ahmad, Miriam Levi and Irene Veldhuijzen



This document has four parts. The first part presents **demographic and epidemiological data** including the estimated burden of viral hepatitis in migrants. The second part summarises the data gathered via a **survey among experts in public health and in health care services** involved in viral hepatitis screening or clinical management. The third part lists **guidelines about viral hepatitis** available. Finally, an overview of the **health system context and the history of migration** is included.

Part 1 : Demographics and epidemiology

- ▶ Population: 46 million (2009)
- ▶ Migrant population: 6.56 million (14.3% of the population)
- ▶ Baseline chronic hepatitis B prevalence: 1.09% (500,631 cases)
- ▶ Hepatitis C prevalence: 2.64%



Burden of chronic Hepatitis B (CHB) and C among migrants in Spain

Spain has a low baseline CHB prevalence of 1.09% and a moderately high baseline HCV prevalence of 2.64%. This HCV prevalence estimate is however based on a prevalence study of 2002 and the prevalence is reported to be highest in people over 50 yrs. of age (now over 60 yrs.). Hospital-based transmission including medical procedures and use of unsafe syringes are reported as the main risk factors. The prevalence of HCV among PWID is reported to be above 80%

and a more common risk factor in the younger age group

The number of irregular migrants had been over one million in 2005, which reduced to ~354,000 in 2008 on account of several waves of regularization. Most of the irregular migrants originate from Latin American countries, all of which are considered to have a low hepatitis B endemicity.

Estimated number of CHB cases among the five main CHB affected migrant populations in Spain:

Country of Birth of Main Migrant Populations	FGM Population Size in 2009 (1000s)	Estimated CHB prevalence	Estimated number of CHB cases among migrants
Romania	783,981	6.6 – 7.8	51,429 – 61,229
Morocco	754,114	1.5 – 5.9	11,387 – 44,417
China	152,944	11.7 – 12.8	17,894 – 19,577
Dominican Republic	135,734	5.9 – 15.5	7995 – 20,984
Senegal	59,578	10.1 – 15.2	6041 - 9044

Liver disease burden and hepatitis care performance

The estimated age-standardised mortality rates of cirrhosis and liver cancer in Spain are 14.1 and 7.4 for men and 3.5 and 2.3 for women (per 100,000).¹ Hepatitis care performance in

30 European countries is compared in the Euro Hepatitis Index and Spain ranks 10th in this comparison.²

References

¹ EASL (2013). The Burden of Liver Disease in Europe: A review of Available Epidemiological Data

² Health Consumer Powerhouse (2012). Euro Hepatitis Index 2012 Report

Part 2 : Survey among experts in health care and public health

In this online survey, we explored current practices and envisaged a 'patient pathway' from screening and diagnosis, to counselling and referral, to clinical management and treatment. Data on were collected from 25 experts across six specialities: public health; antenatal care; general practice; sexual health services; health care for asylum seekers; and specialist secondary care.

Screening for Hepatitis B and C

We explored how common it is for population/risk groups to be screened for hepatitis B/C. Responses revealed inconsistencies in screening practices as evident in the table below¹.

Population Groups	Screening for Hepatitis B (HBV)	Screening for Hepatitis C (HCV)
Pregnant women	Very frequently practiced	Commonly practiced among ANC, varied response from PHE,
First generation/resident migrants	Varied response from PHE and GPs, very frequently practiced by SHS*	Varied response
Asylum seekers	Varied response from PHE, sporadic practice among ASCP*	PHE mostly unsure, sporadic practice among ASCP*
People who inject drugs (PWID)	Common practice according to PHE, very frequently practiced among GPs* and SHS*	Very frequently practiced among GPs*, varied response from PHE and SHS*
Sex workers	Very frequently practiced by GPs* and SHS*, varied response from PHE	Very frequently practiced by GPs*, varied response from PHE and SHS*
MSM	Very frequently practiced by SHS*, varied response from GPs* and PHE	Varied response
HIV positive patients	Common practice according to PHE, very frequently practiced by SHS*, varied response from GPs*	Common practice among PHE, very frequently practiced by GPs*, varied response from SHS*
Patients with 2nd abnormal liver function test	Very frequently practiced according to PHE, varied response from GPs*	Commonly practiced according to PHE, varied response from GPs*
Patients with suggestive clinical symptoms	Very frequently practiced by GPs*, commonly practiced among PHE	Commonly practiced according to PHE, very frequently practiced by GPs*
On patient's request	Very frequently practiced by SHS*, varied response from GPs*	Very frequently practiced by GPs*, varied response from SHS*
Contacts of hepatitis B/C pos. patients	Commonly practiced among Sp and PHE, varied response from GPs* and SHS*, not practiced among ASCP*	Commonly practiced among Sp, varied response from GPs*, SHS* and PHE, sporadic practice among ASCP*
Contacts of hepatitis B pos. pregnant women	Varied response	-
Hepatitis C pos. patients for HBV and vice versa	Very frequently practiced according to PHE, GPs*, SHS* and Sp. ASCP* are unsure	Commonly practiced among Sp and PHE, varied response from GPs* and SHS*, ASCP* are unsure

Legend

Labelled as:	Corresponds to...% in questionnaire survey
Very frequently practiced	>= 85% - Yes/Very common/on a regular basis
Commonly practiced	60% - 84.9% - Yes/Very common/on a regular basis
Not practiced	>= 85% - No/rarely or never
Rarely practiced	60% - 84.9% - No/rarely or never
Sporadic practice	>= 60% sporadic/irregular practice
Mostly unsure	>= 60% Unsure
Varied response	< 60% in all categories

¹ Abbreviations

GP - General Practitioners; SHS - Sexual Health Services; ASCP - Asylum Seeker Care Providers; Sp. - Specialist secondary care; PHE - Public Health Experts; ANC - Antenatal Care Providers.

* Cautious interpretation due to few respondents among GPs (n=2), SHS (n=2) and ASCP (n=1)

Conclusions about screening from the survey

- ▶ Universal HBV (HBsAg) screening exists for pregnant women. In Spain, screening pregnant women for HCV also seems to be common practice.
- ▶ Responses to HBV and HCV screening of new and resident migrants varied widely suggesting that no standard practice exists.
- ▶ HBV and HCV screening is only carried out in asylum seekers sporadically according to the single asylum seeker care respondent. Public health expert responses were highly varied.
- ▶ While the two GPs reported commonly screening PWID and sex workers for HBV and HCV, the two SHS experts commonly screen PWID, sex workers and MSM only for HBV. The responses from the public health experts was mostly varied.
- ▶ Different EU guidelines for the management of HIV/AIDS patients state that HIV patients should be screened for both HBV and HCV. The responses of the public health experts suggest that is commonly done in Spain.
- ▶ PHE state that HBV and HCV screening among patients with a second (repeated) abnormal liver function test (LFT) or clinical symptoms is common.
- ▶ Screening contacts of hepatitis B and C pos. patients seems to be more common practice among specialists. PHE indicated screening of HBV patient contacts was very common

The survey responses revealed diversity in current HBV and HCV screening practices both among members of the same profession as well as between different professionals in Spain. The decision to offer HBV/HCV screening to migrants and other at-risk groups seems to be at the discretion of the health care professionals with whom they have their initial contact. This is highly subjective and dependent on the knowledge, personal judgment and past experience of the health care provider, as well as the health system context within which the service is provided. The observed inconsistencies in screening practices will likely result in many chronic HBV/HCV cases remaining undetected.

Barriers to Hepatitis B/C screening

The surveyed experts considered the following as major barriers to the uptake of screening among first generation migrants (FGM) in Spain:

- ▶ limited awareness about hepatitis B and C in general and about its long term consequences;
- ▶ subjective feeling of being healthy;
- ▶ low unawareness of FGM from endemic countries about their significantly higher infection risk;
- ▶ limited awareness that screening and subsequent treat-

- ment can prevent future complications;
- ▶ the lack of information about where to go for testing; and
- ▶ fear of social stigma.

The lack of availability of translated materials about hepatitis B/C and interpreter services was stated as a potential barrier for why migrants are not being screened at the first point of contact with primary health care services e.g. general practitioners.

Training available to health care professionals

Training about chronic hepatitis B or C is generally available to ANCPs and specialist secondary care providers although a few of the former indicated it was not. Training is much variably available for GPs and SHS. Awareness among professionals involved in health care for asylum seekers was mixed. Examples of specific training included STI courses organised by regional Departments of Health, courses about infectious diseases in pregnancy, training about guidelines and protocols, and courses organised by regional/national scientific societies. However, quite a number of respondents reported that these were not systematically or regularly available.

Patient information materials and translators available

Materials about hepatitis B and C in Spanish were most commonly available in specialist secondary care and ANC although there was some variation and in no survey did all respondents indicate it was very common. These materials were not commonly available in GPs and health care services for asylum seekers. Materials in languages other than Spanish were much less commonly available in all services but especially rare in GPs and health care services for asylum seekers. A mixed response among ANC, SHS and secondary care experts suggests regional/clinic differences in availability.

Telephone interpreters are not routinely available in SHS, specialist secondary care and health care services for asylum seekers. Availability seems more common in antenatal care and GPs although mixed opinion suggest some variation. Availability of face-to-face interpreters was less common in ANC and GPs but more common in specialist care and health care services for asylum seekers. Availability of both services are comparable in SHS

Hepatitis-related nationally certified centres/centres of excellence

None of the secondary care specialists indicated that a list of these centres exists in Spain.

Counselling quality and provision

Results suggest that the quality of pre-test counselling provided by GPs differs between practice; some provide excellent quality pre-test counselling, others provide basic or variable quality. GPs always provide counselling following a positive test result, the quality of which is rated as good or excellent. GPs also refer patients to gastroenterologists/hepatologists for counselling.

Midwives, or occasionally gynaecologists, provide pregnant women with information and advice before screening for HBV, the quality of which is really quite variable; some midwives provide excellent quality, some provide good, some provide basic and some provide very poor quality pre-test counselling. Counselling and referral to other services for HBV positive pregnant women seems to be complex and involves a number of professionals. Antenatal care providers have a role in, and provide excellent quality, post-test counselling. Pregnant women are also refer for counselling to GPs, gastroenterologists/hepatologists or Public Health Services although the main responsibility for providing post-test counselling lies with either antenatal care providers or GPs.

SHS provide good quality pre-test counselling to patients before screening/testing for HBV/HCV. Some SHS are involved in providing post-test counselling whereas others refer patients to specialists in infectious disease. Nevertheless, the quality of post-test counselling provided by SHS is excellent. Asylum seekers are not provided with pre-test counselling before a test for HBV and/or HCV. Infectious disease specialists are responsible for providing screened asylum seekers with diagnosis and post-test counselling, the quality of which is reported to be good. The quality of post-test counselling provided by secondary care specialists is generally good or excellent. Both GPs and gastroenterologists/hepatologists are identified as having the main responsibility for post-test counselling.

Referral practices

It is unclear if all or a selection of patients are referred from GPs to secondary care due to a division of opinion between the two respondents; one indicated all, one indicated referral based on viral load, HBe antigen status and ALT. It was very common for half and not routine for half of the specialist secondary care providers to receive patients from GPs. Generally, all HBV positive pregnant women are referred to

secondary care. Viral load and HBe antigen are used to define a selection for referral although just one respondent indicated this. Half of the specialist care respondents indicated it was very common to receive patients from ANC whereas the other half indicated rare or never.

A wide range of health care services, including GPs, health care services at receiving centres, maternity units, public health services and SHS, are able to refer any asylum seeker patients testing positive for HBV/HCV to secondary care. It is not common practice for most specialists to receive patients from health services for asylum seeker patients.

Direct referral or via the GP to secondary care is described as current practices in SHS. Referral using viral load was also indicated. Most specialists variably receive patients from these services, however some specialists report it to be more common or more rare also.

The views of GPs and specialist care providers contradict each other about how common it is that patients who do not qualify for treatment after the initial evaluation are referred back to GPs; specialists unanimously indicate this is not routine practice whereas GPs are split between very common and rarely or never. The view of GPs was that patients undergoing antiviral treatment are rarely or never referred back to them but conversely most GP respondents tended to report very commonly or variable monitoring side effects and ALT. Specialists however indicated that this group of patients were also rarely or never referred back to GPs and that GPs are not routinely or rarely involved in monitoring ALT, side effects and viral load. GPs indicated that patients who have sustained virological response due to treatment are rarely or never referred back to GPs, whereas half the specialists indicated it to be very common. Opinion was more consistent about non responders to treatment; these patients are rarely or never referred back to GPs.

Use of diagnostic tests

ALT, other biochemical markers, viral load, genotype and ultrasound are very commonly used in the initial evaluation of patients by specialists. HBe antigen status was slightly less common as around a third indicated it was variably used. For most, liver biopsy and elastography are also less routinely used.

Availability of HBV treatment

No restrictions were reported in for any of the recommended CHB treatment options

Availability of HCV treatment

No restrictions were reported for the use of the interferon and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. For the newest protease inhibitors, Boceprevir and Telaprevir, duration and resistance to certain drugs/patient response to past treatment were highlighted as a treatment consideration. These options are also prohibited for use in prisoners.

Treatment limitations among patient/population groups

Generally, complete or significant restrictions were in place for undocumented migrants, asylum seekers, patients without insurance, and patients abusing alcohol. Restrictions for

patients without insurance is somewhat surprising given the national health service organisation and associated universal free access in general. However, the term 'no insurance' could be ambiguous as some form of registration, such as a residence permit, is required to receive social support. Our results suggest that access to health care would be limited without registration, although not because patients do not have health insurance, but because those without state insurance cover are effectively considered undocumented migrants or persons for whom health care coverage is uncertain. Fewer restrictions were reported among patients with state insurance only and, although more significantly restricted than the first, among PWID.

Part 3 : Guidelines

Data gathered via a systematic literature search and via the survey. Interestingly, we found no guidelines from Spain about viral hepatitis from the scientific literature databases.					
#	Produced by	Date	Title and URL	Identified	
				Via survey (specify)	Via lit. search
1	AAEH (Asociación Española para el Estudio del Hígado). Published in Gastroenterol Hepatol. 2012; 35(7): 512–528	2012	Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (<i>Consensus document of the on the treatment of Hepatitis B infection</i>) http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/09/Documento-de-consenso-VHB-de-la-AEEH.pdf	Sp.	
2	AAEH	2009	Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepáticas (<i>Diagnosis and treatment of liver diseases</i>)	Sp.	
3	Rev Esp Sanid Penit (<i>Spanish Journal of Prison Health</i>) 2009, 11: 87-95	2009	Orientaciones para un mejor manejo de la hepatitis B en España (<i>Guidance for better management of hepatitis B in Spain</i>) http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202009000300005&lng=en&nrm=iso	Sp.	
4	Grupo de Prevención de Enfermedades Infecciosas del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) (<i>Group on Prevention of Infectious Diseases from Program of Preventive Activities and Health Promotion PAPPS</i>)	2003	Prevención de las enfermedades infecciosas (<i>Prevention of infectious diseases</i>) http://www.papps.org/upload/file/publicaciones/manual/modulo%204.pdf	PHE	

Part 4 : Health system context and the history of migration in Spain

This section is based a literature search of sources and scientific evidence.

Overview

The Spanish state made up of the central state and 17 highly decentralized regions (Comunidades Autónomas, that is, autonomous communities, ACs) with their respective governments and parliaments. The statutory National Health Care System is universal coverage-wise, funded from taxes and predominantly operates within the public sector. Provision is free of charge at the point of delivery with the exception of pharmaceuticals prescribed to people aged under 65, which entail a 40% co-payment with some exceptions. Health competences were totally devolved to the regional level (ACs) as from the end of 2002; this devolution resulted in 17 regional health ministries with primary jurisdiction over the organization and delivery of health services within their territory.

The typical structure of regional health systems consists of a regional ministry (Consejería de Salud) holding health policy and health care regulation and planning responsibilities, and a regional health service performing as provider. The regional ministry of health is responsible for the territorial organization of health services within its jurisdiction: the design of the health care areas and basic health zones, and the degree of decentralization to the managerial structures in charge of each. Primary care teams and GPs perform a gate-keeping function for more specialised services and patient choice is more developed for the former than the latter. Public health responsibilities tend to be centralized in the regional department of health, though functionally following the basic health areas structure.

History of migration

Migration to Spain is a relatively recent phenomenon, beginning in the late 1990s and increasing rapidly from 2000s. It has now one of the largest migrant populations in the EU. Colonial and linguistic ties explain large numbers of migrants originating from Latin America, but migration from Morocco, Sub-Saharan Africa and Eastern Europe is also common.

Migrant health policy

The universal right to health protection and care is laid down by the Spanish Constitution and the General Health Act. Spain provides free and holistic health care to all Spanish citizens and foreign nationals residing in the national territory. Specific migrant health policy actions in Spain are directed towards encouraging health promotion programmes with active

recruitment of immigrants and include research and participation of social support networks for health. Interventions are concentrated on health problems that are considered to be more specific to immigrants, mother and child health, and communicable diseases. Vasquez et al. report the existence of actions that aim to improve health among migrants including translation and interpretation services, information documents about rights, access and entitlements, and cultural mediation services, although there are regional variations in provision and scale.

Information about ethnicity, country of origin and spoken and written languages are collected in national statistics, specifically the National Health Survey. A National Immigrant Survey was conducted for the first time in 2007.

Access to health care

Access to emergency health care is free of charge for all documented and undocumented people present in the country. However, for other aspects of health care, a distinction is made between pregnant women and children on the one hand and other categories of undocumented migrants on the other. Undocumented children under the age of 18 and undocumented pregnant women are entitled to access the Spanish national health system free of charge under the same conditions as nationals. Spain's public coverage of health services to undocumented migrants was one of the widest in Europe, almost reaching universal access to health care. This situation changed in September, 2012, when a new health law entered into force that limited public coverage for undocumented migrants to emergency care, pregnancies, or births. In Spain's highly decentralised health system some regions, such as Madrid, have started to turn away undocumented migrants, but others, such as Catalonia and Andalusia, have defied orders from the central government and continue to provide free primary health care to undocumented migrants.

Health care use

The economic migrant population is typically younger and healthier than the Spanish average and thus they tend to use health services comparatively less. However, there are contradictory reports in the published evidence concerning utilisation of health care services among undocumented or non-economic migrant populations. The birth rate among migrant populations is higher than the Spanish average, espe-

cially among non-EU migrants, which in part explains higher usage of related services.

One study has shown that immigrants without residence permits use health services significantly less than documented migrants whereas another did not find significant differences in the utilization of health services between legal and illegal Equatorial migrants.

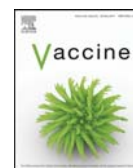
References

- Rechel et al Eds. (2011) Migration and Health in the EU. European Observatory on Health Systems and Policy Series.
- Vazquez, M. L., R. Terraza-Nunez, et al. (2011). *Health policies for migrant populations in three European countries: England; Italy and Spain*. Health Policy 101(1): 70-78.
- Alexandrina Stoyanova and Philipa Mladovsky *Migrant Health Policies in Spain* Euro Observer Vol 9 Number 4 Winter 2007.
- Torres-Cantero, A. M., A. G. Miguel, et al. (2007). *Health care provision for illegal migrants: may health policy make a difference?* Eur J Public Health 17(5): 483-485.
- Carrasco-Garrido, P., R. Jimenez-Garcia, et al. (2009). *Significant differences in the use of healthcare resources of native-born and foreign born in Spain*. BMC Public Health 9: 201.
- Rechel, Mladovsky, Ingleby, Mackenbach and McKee *Migration and Health in and Increasingly Diverse Europe*. Lancet 2013; 381: 1235-45.



Co-funded by
the Health Programme
of the European Union

Responsibility for the information and views set out in this document lies entirely with the authors. The European Commission is not responsible for any use that may be made of the information contained herein.



Hepatitis B: Are at-risk individuals vaccinated if screened and found negative for HBV? Results of an online survey conducted in six EU countries[☆]



Miriam Levi^a, Amena Ahmad^b, Angela Bechini^a, Sara Boccalini^a, Quang Vinh Nguyen^b, Irene Veldhuijzen^c, Jan Hendrik Richardus^d, Ralf Reintjes^b, Paolo Bonanni^{a,*}

^a Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy

^b Department of Health Sciences, Hamburg University of Applied Sciences, Hamburg, Germany

^c Division of Infectious Disease Control, Public Health Service Rotterdam-Rijnmond, Rotterdam, The Netherlands

^d Department of Public Health, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 June 2014

Received in revised form

18 September 2014

Accepted 22 September 2014

Available online 1 October 2014

Keywords:

Hepatitis B

Vaccination

At-risk groups

European Union

ABSTRACT

Introduction: Vaccination is the best way to prevent hepatitis B infection and its consequences. The aim of the present study is to analyze the current vaccination practices within various population subgroups who are offered screening for hepatitis B, when found negative, in Germany, Hungary, Italy, the Netherlands, Spain and the UK.

Methods: Online surveys were conducted in the six countries. In total, 1181 experts from six different health professions were invited to participate. Descriptive analyses of data were performed.

Results: Less than half of the respondents in the Netherlands, only about 1/4 in Germany and none in Hungary reported that the vaccine is commonly offered to people who inject drugs. Less than half of the respondents in Germany reported vaccinating sex workers or HIV positive patients against hepatitis B as common practice. None in Hungary stated that vaccinating sex workers is common practice, and only according to a minority (17%) HIV patients are commonly vaccinated. 1/4 to 1/3 of respondents in Germany, the Netherlands, Italy, Hungary and the UK, indicated that HCV positive patients are only sporadically immunized. Only in Spain almost half of the respondents reported that migrants from hepatitis B endemic areas who are screened negative are commonly vaccinated. Widespread uncertainty about vaccination practices for asylum seekers was reported.

Conclusions: By showing the gaps between current practices and policies in place, our findings can help to increase the success of future vaccination programmes. Implementation of training for health care professional, e.g. introducing vaccinology and vaccination policy courses in the medical and paramedical curriculum, could contribute to a more homogenous application of the recommendations regarding immunization against hepatitis B. Our results show, nonetheless, that the universal vaccination approach, coupled with targeted programmes for immigrants, represents the only way to make the elimination of hepatitis B a foreseeable, realistic objective.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Abbreviations: WHO, World Health Organization; HBV, hepatitis B virus; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; EU, European Union; HbSAg, hepatitis B surface antigen; PWID, people who inject drugs; HIV, human immunodeficiency virus; HCV, hepatitis C virus; HCW, health care worker; GS, general screening; GP, general practitioner; SHS, sexual health services; GUM, genitourinary medicine; ANC, antenatal care; ASC, asylum seekers care; SP, specialist; UK, United Kingdom; EACS, European AIDS Clinical Society; Anti-HBs, antibody to hepatitis B surface antigen.

[☆] Responsibility for the information and views set out in this study lie entirely with the authors. The European Commission is not responsible for any use that may be made of the information contained herein.

* Corresponding author at: Department of Health Sciences, University of Florence, Viale G.B. Morgagni, 48, 50134 Firenze, Italy. Tel.: +39 055 2751083; fax: +39 055 2751093.

E-mail address: paolo.bonanni@unifi.it (P. Bonanni).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.042>

0264-410X/© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Hepatitis B is still recognized as a major public health problem: the World Health Organization (WHO) estimates that more than 2 billion individuals worldwide have been infected with the hepatitis B virus and more than 240 million presently suffer from chronic infection [1,2]. Annually, more than 780,000 people die due to the acute or chronic consequences of hepatitis B [2]. According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the incidence of acute HBV infection among children and adolescents has declined by 96% due to the successful implementation of childhood vaccination programmes [3]. Hepatitis B vaccination started in 1982 and since then has been proven safe [4–8] and highly effective: completing the three-dose series induces protection in about 95% of recipients and protection lasts at least 20 years and is possibly life-long [9–15]. By the end of 2012, 181 countries implemented routine hepatitis B vaccination as part of their national immunization programmes, compared with 31 countries in 1992, the year that the World Health Assembly passed a resolution to recommend global vaccination against hepatitis B in addition to the immunization of people at increased behavioural or professional risk of exposure to HBV [16,17]. Currently, 95% of new infections are estimated to occur among unvaccinated adults [3]. In the European Union (EU) the prevalence for HBsAg in the general population varies from 0.1% to 5.6% [18]. However, due to the largely silent nature of the infection, reliable epidemiological data in Europe are lacking for chronic hepatitis B and it has been estimated that up to 90% of infected individuals are undiagnosed [19,20]. The universal vaccination approach has been recognized as the best possible strategy to eliminate the transmission of the infection: not only an overall decline in the number of acute cases was demonstrated in those European countries that implemented universal vaccination programmes, but also a reduction in the carrier rate in immunized cohorts occurred [21–24]. Despite the success of universal vaccination, still six European countries (Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden and the United Kingdom) have not implemented a universal vaccination programme yet, instead they have adopted a targeted risk-group based vaccination approach [25]. However, even in countries where universal vaccination programmes of newborns/infants and/or adolescents were implemented, hepatitis B infection is still a problem for certain segments of the population. The need to complement universal childhood vaccination programmes with at-risk group based vaccination approaches to reduce the burden of disease among those population subgroups has therefore been suggested [26]. This study, which is part of the HEPSCREEN project, co-funded by the Health Programme of the EU, by means of an online survey, aims to gather information about the current hepatitis B vaccination practices with regard to migrants from hepatitis B endemic areas and specific at-risk groups in Germany, Hungary, Italy, the Netherlands, Spain and the UK, six EU countries that have large migrant communities and with representation of migrant health and patient platforms. By means of an online survey, targeted at different groups of health professionals, we explored whether people who inject drugs (PWID), sex workers, HIV and/or HCV positive patients, household and/or sexual contacts of hepatitis B positive patients, health care workers (HCWs), asylum seekers and migrants from countries with high or intermediate endemicity, are vaccinated against hepatitis B if screened for hepatitis B and found negative. The analysis was then extended to pregnant women, screened for HBV in all selected countries [27–29].

2. Materials and methods

Six semi-qualitative online surveys were developed, aimed at different groups of health professionals, experts and officials in policy roles and/or able to represent the views of professionals

Table 1

Population subgroups (in rows) mentioned per survey (in columns).

Population subgroups considered	Expert surveys					
	GS	ANC	ASC	GPs	SHS	SP
PWID	×			×	×	
Sex workers	×			×	×	
HIV + patients	×			×	×	
HCV + patients	×			×	×	×
Asylum seekers	×		×			
Migrants	×			×	×	
Contacts of hep B + patients	×	×	×	×	×	×
HCW	×					
Pregnant women	×	×				

GS = general screening survey, ANC = antenatal care survey, ASC = asylum seekers care survey, GP = general practitioners survey, SHS = sexual health services survey; SP = specialist secondary care survey; PWID = people who inject drugs; HCW = health care workers.

within their specialty in their respective countries, not necessarily involved in vaccination practices. Some were contacted directly by the research team, on account of its considerable collective knowledge. Membership lists of the European Association for the Study of the Liver, the European Liver Patients Association and the World Hepatitis Alliance were also consulted, along with European Centre for Disease Prevention and Control surveillance focal points and members of European/national public health associations. A snowballing recruitment method was applied, contacting links and common members between associations to assist in identifying further recipients. Primary care providers were oversampled, as, given the more general nature of these professions, lower response rates were expected. The surveys included a general screening (GS) survey aimed at public health experts, one survey aimed at general practitioners (GPs), one aimed at sexual health service (SHS) and/or genitourinary medicine (GUM) specialists, an antenatal care (ANC) survey aimed at antenatal care providers, an asylum seeker care (ASC) survey aimed at professionals involved in the health care of asylum seekers and, finally, a specialist secondary care (SP) survey aimed at gastroenterologists, hepatologists and infectious diseases specialists.

To explore the current vaccination practices following a negative screening/test result for hepatitis B for the aforementioned population subgroups, professionals were asked the following questions: (a) If screened for hepatitis B, are individuals with negative screening results vaccinated? (b) If found to be positive for hepatitis B, are their negative household and/or sexual contacts vaccinated? The experts could choose from the following answer options: (i) Yes (ii) Sometimes (iii) No and (iv) Unsure.

Public health experts, GPs and SHS/GUM specialists were surveyed with regard to vaccination practices for PWID, sex workers, HIV positive patients and migrants. Vaccination practices for HCV positive patients screened and found negative for HBV were examined in the GS, GP, SHS and SP surveys. Respondents to the GS and to the ASC survey were surveyed with regard to asylum seekers. Respondents to the GS and to the ANC questionnaires were asked whether pregnant women found negative in the test screening and not already vaccinated are offered the vaccination post birth. Practices regarding vaccination of household and/or sexual contacts of hepatitis B positive patients were analyzed in all six surveys. Public health experts were requested to indicate whether after screening for hepatitis B infection, health care workers with negative screening results are vaccinated. In Table 1 the populations subgroups considered in each survey are shown.

The open source online software package Lime Survey was used to create the online versions of the six surveys, which were conducted between July and September 2012. The analysis of the responses was restricted to the answers of those experts who, in

the previous part of the questionnaire exploring screening practices, had reported that screening of the subgroups considered for hepatitis B is very commonly or sometimes practiced. Descriptive analyses of data were performed with IBM SPSS Statistics 21 software.

3. Results

The overall response rate to the survey was 24% (286/1181), though it varied considerably by country and by professional group surveyed (Netherlands: 53.8%, Italy: 35.7%, Spain: 32.5%, Hungary: 27.7%, UK: 19.0% and Germany: 14.8%). Since the analysis was restricted to the responses of those experts reporting that screening for hepatitis B is offered, commonly or sometimes, to the aforementioned population subgroups, the denominator was different for each group considered. Results per country are summarized in Table 2.

3.1. People who inject drugs

Most respondents in the UK (21/26; 81%), in Spain (8/11; 73%) and in Italy (10/18; 56%), but less than half in the Netherlands (9/20; 45%), reported that the vaccine is offered commonly to PWID. The majority of experts in Germany (10/19; 53%) reported that hepatitis B vaccination for PWID is offered sometimes. In Hungary none reported that HBV vaccine is offered to PWID commonly; a third of respondents (2/6) reported that vaccination is administered sometimes and half (3/6) were unsure.

3.2. Sex workers

More than two thirds of those in the UK (17/24; 71%), almost two thirds in the Netherlands (13/20; 65%) and slightly more than half in Spain (6/11; 55%) reported that hepatitis B vaccination for sex workers is offered commonly. Response is divided in Germany and in Italy between commonly and sometimes. In Hungary none of the respondents reported that vaccinating sex workers against hepatitis B is a common practice: half (3/6) reported that the vaccination for sex workers is offered sometimes and a third (2/6) were unsure.

3.3. HIV positive patients

Most in Spain (9/11; 82%), in the UK (18/25; 72%), in Italy (11/18; 61%) and in the Netherlands (13/22; 59%) indicated that HIV positive patients are commonly vaccinated against hepatitis B. In Germany less than half of the respondents (8/17; 47%) indicated commonly and around a third (6/17; 35%) selected “sometimes”. As for Hungary, half of the respondents were unsure (3/6), the other half being equally distributed between the other answer options (“Yes”, “Sometimes”, “No”).

3.4. Hepatitis C positive patients

The majority of respondents in all countries, but especially in Spain (12/15; 80%) and in the UK (22/36; 61%), reported that hepatitis B vaccination is offered commonly to HCV positive patients. However large proportions of respondents in Germany (10/28; 36%), in the Netherlands (11/43; 26%), in Italy (7/28; 25%) and Hungary (3/13; 23%), but also in the UK (10/36; 28%), indicated that HCV positive patients are only sporadically immunized. A minority in all countries except Spain even indicated that these patients are not immunized against hepatitis B.

3.5. Asylum seekers from hepatitis B endemic regions

More than half of the respondents in the Netherlands (6/10; 60%), along with 44% in Germany (4/9) and 40% in Hungary (2/5) and in Spain (4/10), reported that asylum seekers are commonly vaccinated against hepatitis B if screened and found negative for HBV. However, according to 20% of the respondents in Hungary (1/5), 18% in Italy (2/11), 15% in the UK (2/13) and 11% in Germany (1/9), they are not vaccinated. Moreover, large proportions of respondents in all countries except Hungary – almost two thirds in Italy (7/11; 64%), 60% in Spain (6/10), along with around a quarter in the UK (3/13; 23%) and a fifth in Germany (2/9; 22%) and in the Netherlands (2/10; 20%) – were uncertain about the standard practices regarding the vaccination of asylum seekers coming from hepatitis B endemic regions.

3.6. Migrants from hepatitis B endemic regions

Only in Spain the majority of respondents (6/13; 46%) reported that, after screening, hepatitis B negative migrants from hepatitis B endemic areas are commonly vaccinated. The majority in Italy (10/18; 56%), Germany (7/16; 44%) and half in Hungary (3/6; 50%) stated that hepatitis B vaccination is offered sometimes. In the UK opinion was divided between “Yes” and “Sometimes”. In contrast, half in the Netherlands reported that migrants are not vaccinated after screening.

3.7. Contacts of hepatitis B positive patients

Most respondents in all countries reported that vaccination is commonly offered to contacts of hepatitis B positive patients: 81% (13/16) in Spain, 74% (28/38) in the UK, 73% in the Netherlands (37/51), 72% in Hungary (13/18), 61% (31/49) in Italy, but less than half (21/45; 47%) in Germany stated so. However, around a fifth of respondents in Germany and in Italy were unsure.

3.8. Health care workers

All or nearly all respondents indicated that hepatitis B vaccination is offered commonly to healthcare workers in Spain (6/6; 100%), Hungary (2/2; 100%), the Netherlands (4/5; 80%) and Italy (4/5; 80%); two thirds in Germany (7/11; 64%) stated so as well. Opinion is evenly distributed in the UK between “Yes” (4/7; 57%) and “Sometimes” (3/7; 43%).

3.9. Pregnant women

Pregnant women found to have a negative hepatitis B screening result are not vaccinated post-delivery: this was stated by most respondents from the UK (14/17; 83%), the Netherlands (9/13; 69%), Hungary (4/6; 67%), Italy (21/32; 66%), and, to a lesser extent, also by respondents in Spain (7/15; 47%) and Germany (21/48; 44%).

4. Discussion

The purpose of the present study was to explore the hepatitis B vaccination practices for certain vulnerable and at-risk groups which, when, screened for hepatitis B, are found negative, and also for pregnant women who are routinely screened for HBV in all the study countries. Though generally not belonging to a group at higher risk, pregnant women were included in this study as the post-partum could provide an opportunity for selected women to be immunized.

Our findings suggest that there is a need for clear and precise hepatitis B vaccination policies developed specifically for different professional groups. In addition, the policies should specify who is

Table 2

Results of the questionnaire survey: vaccination practices of population subgroups screened for hepatitis B in the six countries.

	Yes	Sometimes	No	Unsure	Recommended
<i>UK</i>					
PWID (<i>n</i> = 26; PHE = 27%)	81%	19%	0%	0%	Yes
Sex workers (<i>n</i> = 24; PHE = 29%)	71%	17%	4%	8%	Yes
HIV + patients (<i>n</i> = 25; PHE = 32%)	72%	16%	0%	12%	Yes
Hepatitis C + patients (<i>n</i> = 36; PHE = 22%)	61%	28%	3%	8%	Yes
Asylum seekers (<i>n</i> = 13; PHE = 54%)	0%	62%	15%	23%	–
Migrants (<i>n</i> = 25; 32%)	36%	36%	12%	16%	Yes
Contacts of hep B + patients (<i>n</i> = 38; PHE = 21%)	74%	18%	3%	5%	Yes
Health care workers (<i>n</i> = 7; PHE = 100%)	57%	43%	0%	0%	Yes
Pregnant women (<i>n</i> = 17; PHE = 53%)	12%	0%	83%	6%	–
<i>Germany</i>					
PWID (<i>n</i> = 19; PHE = 53%)	26%	53%	5%	16%	Yes
Sex workers (<i>n</i> = 15; PHE = 47%)	40%	40%	7%	13%	Yes
HIV + patients (<i>n</i> = 17; PHE = 53%)	47%	35%	6%	12%	Yes
Hepatitis C + patients (<i>n</i> = 28; PHE = 39%)	46%	36%	7%	11%	Yes
Asylum seekers (<i>n</i> = 9; PHE = 55%)	44%	22%	11%	22%	–
Migrants (<i>n</i> = 16; PHE = 50%)	25%	44%	13%	19%	Yes
Contacts of hep B + patients (<i>n</i> = 45; PHE = 27%)	47%	24%	9%	20%	Yes
Health care workers (<i>n</i> = 11; PHE = 100%)	64%	27%	0%	9%	Yes
Pregnant women (<i>n</i> = 48; PHE = 27%)	17%	21%	44%	19%	–
<i>Netherlands</i>					
PWID (<i>n</i> = 20; PHE = 30%)	45%	30%	10%	15%	Yes
Sex workers (<i>n</i> = 20; PHE = 30%)	65%	15%	0%	20%	Yes
HIV + patients (<i>n</i> = 22; 32%)	59%	27%	5%	9%	Yes
Hepatitis C + patients (<i>n</i> = 43; PHE = 14%)	47%	26%	14%	14%	Yes
Asylum seekers (<i>n</i> = 10; PHE = 60%)	60%	20%	0%	20%	–
Migrants (<i>n</i> = 18; PHE = 33%)	6%	17%	50%	28%	–
Contacts of hep B + patients (<i>n</i> = 51; PHE = 14%)	73%	20%	6%	2%	Yes
Health care workers (<i>n</i> = 5; PHE = 100%)	80%	20%	0%	0%	Yes
Pregnant women (<i>n</i> = 13; PHE = 54%)	8%	23%	69%	0	–
<i>Hungary</i>					
PWID (<i>n</i> = 6; PHE = 33%)	0%	33%	17%	50%	Yes
Sex workers (<i>n</i> = 6; PHE = 33%)	0%	50%	17%	33%	Yes
HIV + patients (<i>n</i> = 6; PHE = 33%)	17%	17%	17%	50%	Yes
Hepatitis C + patients (<i>n</i> = 13; PHE = 15%)	46%	23%	15%	15%	Yes
Asylum seekers (<i>n</i> = 5; PHE = 60%)	40%	40%	20%	0%	–
Migrants (<i>n</i> = 6; PHE = 50%)	0%	50%	17%	33%	–
Contacts of hep B + patients (<i>n</i> = 18; PHE = 11%)	72%	11%	11%	5%	Yes
Health care workers (<i>n</i> = 2; PHE = 100%)	100%	0%	0%	0%	Yes
Pregnant women (<i>n</i> = 6; PHE = 33%)	0%	33%	67%	0%	–
<i>Italy</i>					
PWID (<i>n</i> = 18; PHE = 33%)	56%	22%	11%	11%	Yes
Sex workers (<i>n</i> = 14; PHE = 29%)	47%	33%	13%	7%	Yes
HIV + patients (<i>n</i> = 18; PHE = 33%)	61%	11%	0%	28%	Yes
Hepatitis C + patients (<i>n</i> = 28; PHE = 21%)	39%	25%	18%	18%	Yes
Asylum seekers (<i>n</i> = 11; PHE = 63%)	9%	9%	18%	64%	–
Migrants (<i>n</i> = 18; PHE = 44%)	17%	56%	11%	17%	–
Contacts of hep B + patients (<i>n</i> = 49; PHE = 14%)	61%	16%	4%	18%	Yes
Health care workers (<i>n</i> = 5; PHE = 100%)	80%	0%	20%	0%	Yes
Pregnant women (<i>n</i> = 32; PHE = 25%)	13%	19%	66%	3%	–
<i>Spain</i>					
PWID (<i>n</i> = 11; PHE = 64%)	73%	9%	9%	9%	Yes
Sex workers (<i>n</i> = 11; PHE = 64%)	55%	36%	0%	9%	Yes
HIV + patients (<i>n</i> = 11; PHE = 64%)	82%	9%	0%	9%	Yes
Hepatitis C + patients (<i>n</i> = 15; PHE = 47%)	80%	13%	0%	7%	Yes
Asylum seekers (<i>n</i> = 10; PHE = 60%)	40%	0%	0%	60%	–
Migrants (<i>n</i> = 13; PHE = 69%)	46%	15%	8%	31%	–
Contacts of hep B + patients (<i>n</i> = 16; PHE = 44%)	81%	13%	0%	6%	Yes
Health care workers (<i>n</i> = 6; PHE = 100%)	100%	0%	0%	0%	Yes
Pregnant women (<i>n</i> = 15; PHE = 47%)	13%	13%	47%	27%	–

In brackets, the total amount of respondents answering with respect to each population subgroup is shown, along with the proportion of responses coming from public health experts (PHE), since public health experts were asked to provide response on all population subgroups. The information whether vaccination against hepatitis B is recommended according to national policy [30,31] is also reported. "Yes" if it is recommended, "No" if it is not recommended, "–" if recommendation is not available or could not be retrieved.

responsible for screening and subsequently vaccinating different vulnerable and at-risk groups. This vaccination has to be free for the at-risk groups and backed by adequate compensation for the professionals groups responsible. It is important to tackle the barriers that prevent evidence-based recommendations to be put into practice.

A limitation of our study is, in some cases, the small sample size. This is especially the case for professionals involved in the care of asylum seekers and for Hungary overall, which limits the generalizability of our findings. However, due to the careful selection of the survey participants, based on their affiliation to specific professional boards and organizations, as well as of relevant clinical

specialists, and in consideration of our request to answer the survey questions as representatives of their respective fields and experience in their country, it is justified to assume that the responses gathered are a fair depiction of the actual hepatitis B vaccination practices in the six EU countries. Although in the majority of the study countries a universal childhood or adolescent vaccination approach was implemented, we opted not to divide populations subgroups per age classes (e.g. in Italy, where the vaccination was introduced in 1991 for new-borns and also for all 12 years old children during the first 12 years of the programme, all individuals aged 36 or younger have been immunized against hepatitis B), in order to enable a more rapid completion of the questionnaire and to facilitate the data analysis.

In all six countries hepatitis B vaccination is recommended for people who inject drugs and for sex workers [30,31]. It is however remarkable that in Germany, the Netherlands, Hungary, but also, to a lesser extent, in Italy and in the UK, notable proportions of respondents reported that hepatitis B vaccination is offered to PWID intermittently, and not systematically, as recommended in national policies. The same is the case in the Germany, Italy, Hungary and Spain with regard to sex workers. The fact that these hard to reach at-risk groups are more likely targeted by selective ad hoc programmes as part of outreach campaigns is reflected by the rather high levels of uncertainty observed among professionals in Hungary, the Netherlands and Germany on the current practices in place in their countries.

According to the updated 2013 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines [32], HIV positive individuals lacking anti-HBs antibodies should be offered vaccination to prevent HBV infection, however large proportions of respondents in Germany and in the Netherlands reported that hepatitis B vaccination is not systematically offered to HIV positive patients who are screened and found negative for HBV.

Patients with chronic liver diseases should undergo hepatitis A and B vaccination early in the natural history of the disease to prevent superinfections that would accelerate the progression to cirrhosis, decompensated liver disease and hepatocellular carcinoma [33–36]. As a matter of fact, all six countries recommend hepatitis B vaccination for individuals with chronic liver disease (Table 2). Results from the survey, however, show that HBV vaccine is offered commonly to HCV positive individuals according to more than half of respondents only in the UK and in Spain.

Remarkably, asylum seekers from hepatitis B endemic areas are commonly vaccinated according to more than half of the respondents only in the Netherlands. Nonetheless notable proportions of respondents in all study countries, except Hungary, revealed to be unaware of the standard practices of vaccination of asylum seekers coming from hepatitis B endemic regions. Similarly, a lack of awareness of the current practices of vaccination of migrants from endemic areas was identified among a high proportion of experts in all study countries. This could be explained by a limited access to healthcare and services as well as by the lack of clear and widely known policy statements on immunization for these marginalized and vulnerable at-risk population groups. In Germany and in the UK, recommendations to screen migrants from endemic areas do exist, if, however, a negative screening result is not followed by immunization against hepatitis B, this would certainly be a wasted opportunity. Results from the survey suggest that migrants are vaccinated commonly only in Spain but are not vaccinated in the Netherlands and are irregularly vaccinated in the other countries.

To prevent newborns from HBV infection, all pregnant women should be screened for HBsAg. This is the case in all six countries: specific policies requiring all pregnant women to be screened for hepatitis B in order to ensure that neonates born to HBV positive mothers are vaccinated are in place [30,31]. To our knowledge, however, European guidelines recommending the post-partum

vaccination of women identified as at-risk for HBV infection during pregnancy have not been issued. Our findings too confirm that hepatitis B vaccination is generally not offered to unvaccinated women post birth, although this would be an ideal opportunity to identify and vaccinate women at higher risk e.g. migrant women from endemic areas.

All countries recommend hepatitis B vaccination for household and/or sexual contacts of hepatitis B positive patients [30,31]: our findings also suggest that hepatitis B vaccination is commonly offered to contacts in most countries, it is however noteworthy that a lack of awareness about the vaccination practices for contacts does exist among segments of experts in Germany and in Italy.

Current hepatitis B vaccination practices are in line with current policies as far as health care workers (HCW) are concerned. In all countries immunization of HCW is recommended on account of their increased exposure risk, which was also reflected in the survey responses of all six countries (Table 2).

5. Conclusions

The findings from our survey highlighted that there are substantial gaps between the desired and actual hepatitis B vaccination practices for vulnerable and at-risk groups. Knowledge about current vaccination policies among health professionals also seems to be patchy.

Subjective, non-uniform vaccination practices are likely to exacerbate health inequalities for some harder to reach groups. Policy makers need to know how well current national policies are being applied in practice by health professionals in their countries and what the barriers are. The findings of the present study can serve as an impetus to formulate clear and precise guidelines targeted at specific professional groups and explicitly specifying which professional groups would be responsible, in order to increase the success of future vaccination programmes among the considered population subgroups. Furthermore, a better understanding and application of the recommendations could be ensured through the implementation of education and training, both pre-service and in-service, of health care professionals. One method would be by strengthening the vaccinology content and introducing vaccination policy courses in the medical and paramedical curriculum of future cohorts of doctors and nurses.

Nonetheless, our results show clearly that countries that only adopt targeted vaccination strategies are likely to miss sizeable proportions of those for whom vaccination would be indeed justified. The only sure way to make the elimination of hepatitis B a foreseeable and realistic objective is through universal childhood immunization, coupled with targeted programmes for hard to reach subgroups. Strategies aimed at reaching migrant populations should take into account all possible barriers (administrative, socio-cultural, health belief, linguistic barriers) that may prevent susceptible individuals to get immunized [37]. Special efforts should be made to ensure that also irregular (undocumented) migrants, generally entitled to receive only emergency or essential health care in the EU, are reached.

Author's contributions: Miriam Levi contributed to the study concept and design, questionnaire development, acquisition of data, analysis and interpretation of data and to drafting of the manuscript. Amena Ahmad contributed to the study concept and design, questionnaire development, interpretation of data and to the critical revision of the manuscript for important intellectual content. Angela Bechini contributed to the literature search, questionnaire development, study concept and design and acquisition of data. Sara Boccalini contributed to the study concept and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Quang Vinh Nguyen contributed to the literature search, analysis and interpretation of data. Irene Veldhuijzen contributed to the

study concept and design, questionnaire development, acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Jan Hendrik Richardus contributed to the study concept and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Ralf Reintjes contributed to the study concept and design, interpretation of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Paolo Bonanni contributed to the study concept and design, study supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors approved the final version of the manuscript for publication. *Conflict of interest:* All authors declared that they have no conflicts of interest to disclose. *Financial support:* This study has been prepared as part of “HepScreen: Screening for hepatitis B and C among migrants in the European Union”; a project co-funded by the health programme of the European Union (EU-HEP-SCREEN, Project No 20101105).

References

- [1] Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97–107.
- [2] World Health Organization. Hepatitis B. Fact sheet N. 204; 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B information for health professionals. Vaccination of adults; 2013. <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/vaccadulthood.htm>
- [4] Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol* 2006;78:169–77. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.20524>.
- [5] Van Damme P, Minervini G, Liss CL, McCarron B, Vesikari T, Boslego JW, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine manufactured by a modified process in healthy young adults. *Hum Vaccin* 2009;5:92–7.
- [6] Baldo V, Bonanni P, Castro M, Gabutti G, Franco E, Marchetti F, et al. Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b vaccine; Infanrix™ hexa: twelve years of experience in Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2013;10.
- [7] Halperin SA, Tapiéro B, Dionne M, Meekison W, Diaz-Mitoma F, Zickler P, et al. Safety and immunogenicity of a toddler dose following an infant series of a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type b, hepatitis B vaccine administered concurrently or at separate visits. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:73–80. <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000437806.76221.20>.
- [8] Hieu NT, Kim KH, Janowicz Z, Timmermans I. Comparative efficacy, safety and immunogenicity of Hepavax-Gene and Engerix-B, recombinant hepatitis B vaccines, in infants born to HBsAg and HBeAg positive mothers in Vietnam: an assessment at 2 years. *Vaccine* 2002;20:1803–8.
- [9] Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Advances in hepatitis immunization (A, B, E): public health policy and novel vaccine delivery. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:578–83. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e328357e65c>.
- [10] Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine* 2008;26:6266–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.09.056>.
- [11] Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine* 2000;19:877–85.
- [12] Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine – do we need boosters? *J Viral Hepat* 2003;10:1–6.
- [13] Leuridan E, Van Damme P. Are booster immunisations needed for life-long hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561–5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07239-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07239-6).
- [14] Hudu SA, Malik YA, Niazlin MT, Hermal NS, Adnan A, Alshrari AS, et al. Antibody and immune memory persistence post infant hepatitis B vaccination. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:981–6. <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S49776>.
- [15] Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis* 2011;53:68–75. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir270>.
- [16] Van Damme P, Kane M, Meheus A. Integration of hepatitis B vaccination into national immunisation programmes. *Viral Hepatitis Prevention Board. BMJ* 1997;314:1033–6.
- [17] World Health Organization. Immunization coverage. Fact sheet N°378; 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>
- [18] Hahné SJM, Veldhuijzen IK, Wiessing L, Lim T-A, Salminen M, van de Laar M. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect Dis* 2013;13:181. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-181>.
- [19] Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. *J Viral Hepat* 2011;18(Suppl. 1):1–16. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01499.x>.
- [20] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593–608. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.005>.
- [21] Zuckerman J, van Hattum J, Cafferkey M, Gjörup I, Hoel T, Rummukainen M-L, et al. Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis* 2007;7:410–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70136-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70136-6).
- [22] Van Damme P, Leuridan E, Hendrickx G, Vorsters A, Theeten H, Leino T, et al. Should Europe have a universal hepatitis B vaccination programme? *BMJ* 2013;347:f4057. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4057>.
- [23] Bonanni P, Pesavento G, Bechini A, Tiscione E, Mannelli F, Benucci C, et al. Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B: 10 years of experience in Italy. *Vaccine* 2003;21:685–91.
- [24] Boccalini S, Pellegrino E, Tiscione E, Pesavento G, Bechini A, Levi M, et al. Sero-epidemiology of hepatitis B markers in the population of Tuscany, Central Italy, 20 years after the implementation of universal vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:636–41.
- [25] Lernout T, Hendrickx G, Vorsters A, Mosina L, Emiroglu N, Van Damme P. A cohesive European policy for hepatitis B vaccination, are we there yet? *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl. 5):19–24.
- [26] Kretzschmar M, de Wit A. Universal hepatitis B vaccination. *Lancet Infect Dis* 2008;8:85–7. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70003-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70003-3) [author reply 90].
- [27] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm; 2010.
- [28] WHO. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO member states; 2013.
- [29] Cebolla B, Björnberg A. Health consumer powerhouse euro hepatitis index 2012 report; 2012.
- [30] EUROHEP.NET Project team. EUROHEP.NET data on surveillance and prevention of hepatitis A and B in 22 countries 1990s–2001. University of Antwerp: Antwerp, Belgium; 2005.
- [31] Mereckiene J, Cotter S, Lopalco P, D’Ancona F, Levy-Bruhl D, Giambi C, et al. Hepatitis B immunisation programmes in European Union, Norway and Iceland: where we were in 2009? *Vaccine* 2010;28:4470–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.04.037>.
- [32] European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines. Version 7.0.; 2013. p. 0–81.
- [33] Koff RS. Risks associated with hepatitis A and hepatitis B in patients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:20–6.
- [34] Keefe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver disease: prevention through vaccination. *Am J Med* 2005;118:215–75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.07.013>.
- [35] Keefe EB. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006;117(227–237):237–8.
- [36] De Artaza Varasa T, Sánchez Ruano JJ, García Vela A, Gómez Rodríguez R, Romero Gutiérrez M, de la Cruz Pérez G, et al. Efficacy and safety of vaccination against hepatitis A and B in patients with chronic liver disease. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32:483–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.03.009>.
- [37] Carballo M, Cody R, O’Reilly E. Migration, hepatitis B and hepatitis C. Report by the International Centre for Migration. Geneva: Health and Development; 2010.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Identification of hepatitis B and C screening and patient management guidelines and availability of training for chronic viral hepatitis among health professionals in six European countries: results of a semi-quantitative survey



Angela Bechini¹, Abby Falla², Amena Ahmad³, Irene Veldhuijzen⁴, Sara Boccalini¹, Barbara Porchia¹ and Miriam Levi^{1*}

Abstract

Background: As part of the EU funded project “HEPscreen”, the aim of this study is to identify hepatitis B and C screening and patient management guidelines, to assess the awareness of these among health professionals (HPs) and to explore the availability of hepatitis B/C training programmes for HPs in Germany, Italy, the Netherlands, the UK, Spain and Hungary.

Methods: A comprehensive literature search through the main scientific databases was performed to retrieve guidelines, following which an online survey was developed and sent to HPs in six areas of health care, including public health, to verify whether HPs are aware of these guidelines, to retrieve additional guidelines and to find out whether specific professional training is available.

Results: Twelve national guidelines were identified through the literature search. Of the 268 respondents, 80 % were aware of hepatitis B guidelines and 73 % were aware of hepatitis C guidelines in their country. The national guidelines identified through the literature search were mentioned by 1/3 of HPs in the UK and Germany, 13 % of HPs in the Netherlands, 14 % in Italy and 4 % in Spain. An additional 41 hepatitis B/C related guidance documents were retrieved through the online survey: 15 in the UK, seven in Hungary, six in Italy, five in the Netherlands, four in Germany and four in Spain. Availability of training programmes to improve skills and knowledge in viral hepatitis was most often reported in the Netherlands, with 82 % indicating availability and just 10 % indicating no availability, and least commonly in Italy, with 42 % indicating yes but 40 % indicating no. Availability was also reported by the majority in the UK, Hungary and Spain, while in Germany the majority selected unsure.

Conclusions: Results suggest that the scientific databases are not the most important information source of best clinical practice for many HPs. Implementation of best practices requires that guidelines are specifically designed and actively promoted among those who are to follow them. Training can disseminate these best practice recommendations and raise awareness of guidelines. It is therefore encouraging that diverse training about hepatitis B/C is available to the different professional groups.

* Correspondence: miriam.levi@unifi.it

¹Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy
Full list of author information is available at the end of the article



© 2015 Bechini et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Chronic hepatitis B and C are leading causes of liver cancer and are both important public health issues in Europe. In the European Union (EU), some segments of the population, such as migrants from areas where HBV or HCV are endemic and people who inject drugs (PWID), are disproportionately affected by these diseases [1–4]. The prevalence in the general population varies from 0.4 to 5.2 % for anti-HCV and from 0.1 to 5.6 % for HBsAg [5]. However, also due to the largely silent nature of these infections, reliable epidemiological data in Europe are lacking both on HBV and HCV [6, 7] and it has been estimated that up to 90 % of infected individuals are undiagnosed [8]. Therefore, despite the existence of effective antiviral treatment that slows disease progression and prevents the development of cirrhosis and liver cancer, many patients who might benefit from treatment remain undetected [9, 10]. Studies also allude to ineffective counselling and referral of diagnosed patients, as well as to the failure of chronically infected patients to reach secondary care, leading to eligible viral hepatitis patients being under-treated [11–16].

Informing health professionals (HPs) of evidence-based recommendations on the prevention of hepatitis B and C, the targeted screening of at-risk individuals, and the diagnostics and clinical management of patients with chronic viral hepatitis, is crucial to obtain the best possible health outcomes. The provision of comprehensive high quality guidelines, as well as advanced training programmes to improve the skills and knowledge of HPs on viral hepatitis management, are ways to achieve this purpose. Numerous studies, however, demonstrate little familiarity or low compliance of HPs with guidelines summarising the best available evidence in their specialties [17–21]. National and European hepatitis B and C management guidelines exist, however little is known about the extent to which HPs who are to actually implement them are aware of their existence. Similarly, little is known about the availability of in-service training on chronic viral hepatitis prevention, diagnosis, management and treatment.

This study, conducted as part of EU HEPscreen, a project co-funded by the EU Health Programme (www.hepscreen.eu), has four specific aims. First, to provide an overview of published hepatitis B and C clinical practice guidelines available in Europe and in particular in six EU countries with large migrant communities and representation of migrant health and patient platform, i.e. the UK, Germany, the Netherlands, Hungary, Italy and Spain. Second, to assess the awareness of guidelines among HPs working in these six countries in six fields: public health, antenatal care, primary care, care for asylum seekers/refugees, sexual health, and gastroenterology/hepatology. Third, to measure the availability of viral hepatitis specific training programmes for HPs in

these fields. Finally, to investigate HPs' opinion on the existence of barriers such as limited guidance available to primary health care professionals about onward referral, counselling and patient management of hepatitis B/C patients and low training uptake among professionals as explanations of why hepatitis B/C cases do not reach specialized care for further investigation and treatment.

Methods

First, a comprehensive literature search was conducted to retrieve published national and European hepatitis B and C clinical guidelines. A modified version of the "PICO" method [22] was applied, using a search syntax comprising of four categories: (1) *Population*: "general population" OR migrants OR "sex workers" OR "Intravenous drug users" OR IDUs; (2) *Disease*: "hepatitis B" OR "hepatitis C"; (3) *Intervention*: screening OR counselling OR referral OR treatment OR therapies OR "clinical management"; (4) *Setting*: Germany OR Hungary OR Italy OR Spain OR the Netherlands OR the UK OR Europe. These four categories were combined with "AND" to build the final syntax. MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Library databases were searched. In addition, websites of the National Institute for Health and Clinical Excellence, the Scottish Intercollegiate Guidelines Network, the Italian National Guidelines System, the European Association for the Study of the Liver (EASL), the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), the Robert-Koch-Institute, the World Health Organization, the World Hepatitis Alliance, the European Liver Patients Association and the Italian Liver Patient Association, were searched. The literature search encompassed guidelines published between January 2000 to March 2012 in English, Spanish, Italian, Dutch, Hungarian or German and it was conducted between November 2011 and February 2012. Titles, abstracts and full-texts of relevant documents were screened by two reviewers, independently. Disagreements about eligibility were resolved through discussion. A list of all guidelines retrieved was developed and categorised by country and type of hepatitis.

To identify further professional guidelines missed by the literature search and to assess awareness about existing guidelines among different groups of HPs involved in screening for or caring for chronic viral hepatitis, six semi-quantitative online surveys were developed. The surveys were sent to HPs in their respective field i.e. to public health professionals (PHPs); to general practitioners (GPs); to sexual health service providers (SHS) and/or genitourinary medicine (GUM) specialists; to antenatal care (ANC) providers; to asylum seeker care (ASC) providers and to specialists (SP) in the field of gastroenterology/hepatology and infectious diseases. Each survey was pilot tested, translated into the national

language of the respective study countries, uploaded into the open source online software package Lime-Survey, and sent by e-mail to HPs in the six areas, who were identified by board membership of clinical associations, professional networks, ECDC focal points, scientific literature and other means. Rather than to reach a large representative sample of practising clinicians, the aim in each professional group was to reach 5–10 HPs deemed able to reflect on the practice within their specialism in general. Data were collected between July and September 2012. Respondents agreed to participate by answering the questionnaire.

We measured whether official national guidelines were available, both general guidelines (the question was included in all six surveys), with a request to provide the title and publisher in a text field in case of a positive response, and guidelines specifically developed for professionals in their field. We also asked public health specialists whether specific guidelines for migrants from endemic areas exist. The responses were exported into SPSS 19.2 and a descriptive analysis was performed to evaluate which hepatitis B/C guidelines are known to HPs, how many professionals mentioned the main guidelines identified through the literature search and how many additional guidelines were retrieved. In all surveys, except the survey aimed at public health professionals, a question about the provision of hepatitis B/C-related training for HPs in their respective medical specialties was also included. The identification of general hepatitis guidelines by respondents was analysed in connection with their opinion on the existence of professional training to improve knowledge and skills about viral hepatitis. Finally, all professional groups were asked to indicate on a five-point Likert scale, from “strongly agree” to “strongly disagree”, to which extent they agree that the given statements are explanations of why hepatitis B/C cases do not reach specialized health care for further management: i) There is limited guidance available to primary health care professionals about onward referral, counselling and patient management

of hepatitis B/C patients; ii) Although training on viral hepatitis management is available for health care providers, uptake is generally low among professionals. The study complied with the Helsinki Declaration [23].

Results

Literature search results: clinical practice guidelines

The literature search retrieved eight international guidelines: two from EASL [24, 25]; two from the Association for the Study of Liver Diseases [26, 27]; the “European Guideline for the Management of Hepatitis B and C Virus Infections” by the International Union against Sexually Transmitted Infections [28]; the “Best Practice in the Treatment of Chronic Hepatitis B” published by the European Viral Hepatitis Educational Initiative [29]; and two National Institute of Health Consensus Statements on the management of hepatitis C and B from the US [30, 31]. Twelve major national guidelines were retrieved: six in the UK [32–37], two in Italy [38, 39], two in Germany [40, 41] and two in the Netherlands [42, 43].

Since the date of the search (March 2012), several guidelines have been revised, mostly due to treatment advances. In such cases, the updated guidelines are cited as references.

Survey results

We received a total of 268 responses to the survey, not evenly distributed across the six professional groups or across the six countries (Table 1).

Identification of HBV and HCV guidelines through the online survey

National or international guidelines already identified through the literature search were mentioned by one third of respondents in the UK and Germany, and only by a minority of HPs in Italy (14 %) and the Netherlands (13 %) and by just 4 % in Spain. An additional 41 hepatitis B/C-related national guidance documents were identified by HPs through the online survey: 15 in the UK, seven in Hungary, six in Italy, five in the Netherlands, four in

Table 1 Number of health professionals completing the questionnaire by country and by survey

Survey (% of health professionals for each survey by country)	Country						Total
	UK	DE	NL	HU	IT	ES	
Public health	9 (20 %)	13 (29 %)	7 (16 %)	2 (4 %)	8 (18 %)	6 (13 %)	45 (100 %)
Antenatal care	8 (10 %)	33 (40 %)	6 (7 %)	4 (5 %)	23 (28 %)	8 (10 %)	82 (100 %)
GP	8 (21 %)	4 (11 %)	9 (24 %)	1 (3 %)	14 (37 %)	2 (5 %)	38 (100 %)
Care for asylum seekers	4 (22 %)	3 (17 %)	4 (22 %)	3 (17 %)	3 (17 %)	1 (6 %)	18 (100 %)
SHS	9 (35 %)	4 (15 %)	7 (27 %)	3 (11 %)	1 (4 %)	2 (8 %)	26 (100 %)
Specialist care	9 (15 %)	7 (12 %)	22 (37 %)	8 (14 %)	9 (15 %)	4 (7 %)	59 (100 %)
Total	47 (18 %)	64 (24 %)	55 (21 %)	21 (8 %)	58 (22 %)	23 (9 %)	268 (100 %)

Germany and four in Spain. Additional file 1 Table S1 compiles all hepatitis B/C related guidelines and guidance documents retrieved through the literature search and/or identified by HPs.

National general HBV and HCV screening and management guidelines

The existence of official national general hepatitis B or C screening and patient management guidelines in the study countries, was reported by 61 % and 56 %, respectively (Table 2). Among these, only about 40 % provided the title and publisher of the guideline. Around two thirds to three quarters of HPs in the Netherlands and in Hungary reported availability of general guidelines compared to just over half in the UK and Italy. Conversely, the majority of HPs in Spain and, for hepatitis C guidelines, in Germany, reported uncertainty or that no general guideline is available.

Professional group-specific national HBV and HCV guidelines

Overall 80 % ($n = 215$) of respondents are aware of hepatitis B guidelines and 73 % ($n = 196$) of hepatitis C guidelines in their country. Among the 45 PHPs, around two thirds mentioned the existence of general Hepatitis B and hepatitis C guidelines. Among the 38 GPs, 29 % mentioned specific HBV guidelines for GPs and 21 % the existence of HCV guidelines for GPs. Interestingly, among PHPs, 47 % mentioned the existence of HBV guidelines specifically for GPs and 40 % the existence of GP-specific HCV guidelines. Of the 82 ANC experts, 52 % mentioned HBV and 26 % HCV guidelines for antenatal services. Among the 59 secondary care specialists, 61 % mentioned HBV guidelines and 56 % mentioned HCV guidelines. None of the 18 ASC experts identified the existence of HBV/HCV guidelines for the care of asylum seekers. Just 22 % (for HBV) and 13 % (for HCV) of PHPs reported the existence of specific guidelines for migrants from endemic areas. Detailed results are displayed in Table 3.

Reported availability of hepatitis B/C training for health care professionals

Table 4 shows the reported availability of training in the six countries. Among secondary care specialists, availability of training was reported by 84 % (although only by 44 % in Italy), among GPs by two thirds (although only by half of them in Germany and Spain and by 40 % in the UK) and by 55 % among SHS experts. Most HPs working in antenatal care indicated that training is not available or selected unsure. The majority opinion among those providing care to asylum seeker is that training is not available for professionals in their field.

Guidelines and Training

Availability of general national guidelines was most commonly mentioned by HPs who reported the existence of professional training (Table 5). Over two thirds of those who indicated that professional training is available also indicated the existence of general guidelines for hepatitis B (69 %) and hepatitis C (64 %), whereas among those who indicated that training is not available, just 47 % for HBV and 42 % for HCV reported the existence of general national guidelines. Surprisingly, in Hungary, general hepatitis B guidelines were identified more often by HPs reporting a lack of, or uncertainty about, available training for professionals.

Perceived barriers to inadequate referral of hepatitis B/C cases

Limited guidance available to primary health care professionals about onward referral, counselling and patient management of hepatitis B/C patients was perceived as a reason of why hepatitis B/C patients do not reach specialized health care for further investigation and treatment according to nearly half of the respondents in Italy (43 % answered they “agree” or “strongly agree”), around a third of respondents in Spain, a quarter in the UK and in Germany and a fifth in the Netherlands, but not in Hungary (Table 6). Low training uptake among

Table 2 Health professionals reporting the existence of national general hepatitis B and C guidelines in their country

Hepatitis B guidelines	UK ($n = 47$)	DE ($n = 64$)	NL ($n = 55$)	HU ($n = 21$)	IT ($n = 58$)	ES ($n = 23$)	Total ($n = 268$)
Proportion of health professionals reporting the existence	57 %	56 %	78 %	67 %	57 %	43 %	61 %
Provided name and publisher ^a	41 %	31 %	44 %	36 %	45 %	50 %	40 %
Hepatitis C guidelines	UK ($n = 47$)	DE ($n = 64$)	NL ($n = 55$)	HU ($n = 21$)	IT ($n = 58$)	ES ($n = 23$)	Total ($n = 268$)
Proportion of health professionals reporting the existence	60 %	47 %	67 %	67 %	57 %	39 %	56 %
Provided name and publisher ^b	39 %	37 %	51 %	29 %	45 %	44 %	42 %

^aPercent of the respondents who reported the existence of general hepatitis B guidelines

^bPercent of the respondents who reported the existence of general hepatitis C guidelines

Table 3 Health professionals identifying hepatitis general or specific guidelines by professional group and by country

HBV GUIDELINES	UK	DE	NL	IT	ES	HU	Total
General Hepatitis B guidelines							
Public health professionals	56 %	77 %	71 %	50 %	67 %	100 %	67 %
Antenatal care experts	50 %	33 %	67 %	44 %	13 %	50 %	39 %
General Practitioners	38 %	50 %	78 %	71 %	100 %	100 %	66 %
Asylum seekers Experts	100 %	100 %	50 %	100 %	0 %	100 %	83 %
SHS Experts	56 %	75 %	86 %	100 %	0 %	67 %	65 %
Specialists	67 %	100 %	86 %	56 %	75 %	50 %	75 %
GP guidelines							
Public health professionals	67 %	31 %	100 %	25 %	33 %	0 %	47 %
General Practitioners	13 %	0 %	78 %	21 %	0 %	0 %	29 %
Antenatal guidelines							
Public health professionals	78 %	8 %	71 %	25 %	67 %	50 %	44 %
Antenatal care Experts	75 %	40 %	67 %	39 %	88 %	100 %	52 %
Asylum seekers guidelines							
Public health professionals	33 %	0 %	14 %	13 %	0 %	0 %	11 %
Asylum seekers Experts	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Specialists guidelines							
Public health professionals	78 %	38 %	57 %	25 %	33 %	50 %	47 %
Specialists	44 %	43 %	86 %	33 %	75 %	50 %	61 %
Specific migrant care guidelines							
Public health professionals reporting the existence of specific migrant care guidelines	33 %	0 %	14 %	25 %	67 %	0 %	22 %
HCV GUIDELINES	UK	DE	NL	IT	ES	HU	Total
General Hepatitis C guidelines							
Public health professionals	56 %	77 %	57 %	50 %	67 %	100 %	64 %
Antenatal care experts	38 %	18 %	67 %	44 %	25 %	25 %	32 %
General Practitioners	38 %	50 %	67 %	71 %	50 %	100 %	61 %
Asylum seekers Experts	100 %	100 %	50 %	100 %	0 %	100 %	83 %
SHS Experts	67 %	75 %	71 %	100 %	0 %	67 %	65 %
Specialists	78 %	86 %	73 %	56 %	50 %	63 %	70 %
GP guidelines							
Public health professionals	67 %	23 %	57 %	38 %	33 %	0 %	40 %
General Practitioners	0 %	0 %	56 %	21 %	0 %	0 %	21 %
Antenatal guidelines							
Public health professionals	33 %	0 %	14 %	25 %	0 %	0 %	13 %
Antenatal care experts	25 %	13 %	0 %	35 %	75 %	25 %	26 %
Asylum seekers guidelines							
Public health professionals	11 %	0 %	0 %	13 %	0 %	0 %	4 %
Asylum seekers Experts	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Specialists guidelines							
Public health professionals	56 %	23 %	29 %	25 %	0 %	0 %	27 %
Specialists	44 %	43 %	73 %	44 %	50 %	50 %	56 %
Specific migrant guidelines							
Public health professionals reporting the existence of specific migrant care guidelines	33 %	0 %	0 %	13 %	33 %	0 %	13 %

Table 4 Availability of training to improve knowledge and skills in viral hepatitis in the six countries

UK	GP (n = 10)	Antenatal (n = 8)	Asylum (n = 4)	SHS (n = 10)	Specialist (n = 10)
Yes	40 %	50 %	25 %	70 %	100 %
No	10 %	13 %	75 %	0 %	0 %
Unsure	50 %	38 %	0 %	30 %	0 %
DE	GP (n = 4)	Antenatal (n = 36)	Asylum (n = 3)	SHS (n = 5)	Specialist (n = 9)
Yes	50 %	11 %	67 %	60 %	67 %
No	0 %	25 %	33 %	0 %	0 %
Unsure	50 %	64 %	0 %	40 %	33 %
NL	GP (n = 9)	Antenatal (n = 6)	Asylum (n = 4)	SHS (n = 8)	Specialist (n = 22)
Yes	89 %	33 %	75 %	63 %	100 %
No	0 %	50 %	25 %	13 %	0 %
Unsure	11 %	17 %	0 %	25 %	0 %
HU	GP (n = 1)	Antenatal (n = 4)	Asylum (n = 3)	SHS (n = 3)	Specialist (n = 10)
Yes	100 %	50 %	33 %	0 %	80 %
No	0 %	25 %	33 %	100 %	0 %
Unsure	0 %	25 %	33 %	0 %	20 %
IT	GP (n = 14)	Antenatal (n = 25)	Asylum (n = 3)	SHS (n = 1)	Specialist (n = 9)
Yes	79 %	28 %	0 %	0 %	44 %
No	7 %	52 %	100 %	100 %	33 %
Unsure	14 %	20 %	0 %	0 %	22 %
ES	GP (n = 2)	Antenatal (n = 8)	Asylum (n = 1)	SHS (n = 2)	Specialist (n = 4)
Yes	50 %	75 %	0 %	50 %	100 %
No	50 %	25 %	100 %	0 %	0 %
Unsure	0 %	0 %	0 %	50 %	0 %

professionals as a possible explanation was reported by more than half of the respondents in Italy (54 % agreed or strongly agreed with such a statement), by 38 % of those in the UK, a third in the Netherlands, along with a sixth in Germany in Hungary and 9 % in Spain (Table 6).

In Additional file 2, results in Tables 2–4 and 6 are reported in absolute numbers.

Discussion

It has been estimated that in Europe only a minority of hepatitis B or C cases are diagnosed, and that less than 20 % of infected individuals receive treatment [44]. The reasons for the low treatment rate include on one hand the largely silent nature of the disease, described accordingly as “the silent epidemic”, which often prevents

Table 5 Identification of general guidelines by health professionals in relation to the perceived availability of training

Health professionals reporting that training <i>is</i> available for professionals		UK	DE	NL	HU	IT	ES	Tot
Health professionals mentioning hepatitis B guidelines	Health professionals mentioning hepatitis B guidelines	15/25 (60 %)	14/17 (82 %)	34/40 (85 %)	7/12 (58 %)	13/22 (59 %)	5/12 (42 %)	88/128 (69 %)
	Health professionals mentioning hepatitis C guidelines	15/25 (60 %)	12/17 (71 %)	29/40 (73 %)	8/12 (67 %)	13/22 (59 %)	5/12 (42 %)	82/128 (64 %)
Health professionals reporting that training is <i>not</i> available for professionals or who were <i>unsure</i>		UK	DE	NL	HU	IT	ES	Tot
Health professionals mentioning hepatitis B guidelines	Health professionals mentioning hepatitis B guidelines	7/13 (54 %)	12/34 (35 %)	4/8 (50 %)	5/7 (71 %)	16/28 (57 %)	1/5 (20 %)	45/95 (47 %)
	Health professionals mentioning hepatitis C guidelines	8/13 (62 %)	8/34 (24 %)	4/8 (50 %)	4/7 (57 %)	16/28 (57 %)	0/5 (0 %)	40/95 (42 %)

Public health professionals' responses were not taken into consideration, since the question on the availability of training was not asked in the survey aimed at public health professionals

Table 6 Health professionals' opinion on the existence of barriers as explanations of why hepatitis B/C cases do not reach specialized health care (e.g. hepatologists) for further investigation and treatment. Results are presented by country

		UK (n = 47)	DE (n = 64)	NL (n = 55)	HU (n = 21)	IT (n = 58)	ES (n = 23)
There is limited guidance available to primary health care professionals about onward referral, counselling and patient management of hepatitis B/C patients.	Strongly disagree	11 %	8 %	2 %	33 %	7 %	17 %
	Disagree	32 %	31 %	58 %	29 %	34 %	39 %
	Neither agree or disagree	30 %	38 %	18 %	33 %	16 %	13 %
	Agree	21 %	20 %	18 %	5 %	40 %	30 %
	Strongly agree	6 %	3 %	4 %	0 %	3 %	0 %
Although training on viral hepatitis management is available for health care providers, uptake is generally low among professionals.	Strongly disagree	2 %	8 %	2 %	29 %	3 %	13 %
	Disagree	23 %	31 %	9 %	24 %	21 %	43 %
	Neither agree or disagree	36 %	45 %	56 %	33 %	22 %	35 %
	Agree	34 %	16 %	31 %	10 %	52 %	9 %
	Strongly Agree	4 %	0 %	2 %	5 %	2 %	0 %

patients to seek care until the disease has progressed to end-stage liver disease or hepatocellular carcinoma. On the other hand, patients' lack of knowledge about the disease, language difficulties, lack of social support and lack of understanding of the healthcare system contribute to the exclusion from health care of migrants from endemic areas, despite current evidence showing that they account for one of the largest HBV- or HCV-infected group in Europe [45]. Legal, administrative, financial barriers and the stigmatization of certain at-risk groups, such as sex workers or PWID, also represent major obstacles to an effective clinical management of this condition [46, 47]. Models show that, with treatment at current levels, mortality related to HCV is expected to rise and to peak around 2030 [48]. Cohen et al. recently introduced the concept of "under-treatment" to refer to the disparity between the number of chronically infected individuals and the number of patients receiving treatment [12]. In order for chronic viral hepatitis-related morbidity and mortality to stop to rise in Europe, large increases in early detection and treatment of patients are urgently needed.

Our study set out to measure availability and awareness of two important means through which evidence-based recommendations can influence clinical practice and HPs' action towards effective clinical management, i.e. guidelines and training. Availability of general hepatitis guidelines was most commonly reported by HPs for whom professional training is also available in their country. Encouragingly, we identified a total of 53 national hepatitis B or C guidelines and guidance documents, with examples across the six countries. However, just twelve of these were retrieved via the literature search. For Hungary, the search failed to retrieve any guidelines published in English, however seven guidelines, all in Hungarian, were retrieved via the online survey. Moreover, in accordance with prior studies [17–21], few HPs themselves

identified guidelines published in the scientific literature. These findings suggest that the scientific databases are not the most important information source of best clinical practice for many HPs. Interestingly, more public health officials identified specific guidelines for GPs than GPs themselves. Limited guidance available was perceived as a reason for inadequate referral of patients according to sizeable proportions of HPs in all countries, with the exception of Hungary. More comprehensive guidelines, tailored to the needs of specific professional groups like GPs, sexual health or maternity services, may be an alternative to increase awareness and improve implementation of recommendations. Our findings also indicate that there is either scarcity or complete lack of guidance for HPs about screening practices and disease management of migrants and asylum seekers from endemic areas.

Results on the availability of specific hepatitis B/C training programmes suggest that, for many professionals, in the Netherlands, the UK, Hungary and Spain training is available. However there are differences between professional groups within countries. Results in the UK suggest that training is lacking or unknown for GPs and professionals in health care for asylum seekers. In Germany, training is similarly neither widespread nor well known across all professional groups. In Hungary, training is not widely available, especially for professionals working in the area of sexual health. In Italy, a lack of availability was reported by over half of the antenatal care providers and by all respondents to the asylum seeker and SHS survey; training seems to be more available to GPs. The low numbers of respondents among some professional groups in Hungary and Spain limit the generalizability of findings, although in Spain, training seems to be available for antenatal care providers and specialists.

That training is most commonly available to secondary care specialists is perhaps not surprising; what is more

surprising is that less than half in Italy and only two thirds of specialists in Germany reported the availability of training. Given the role of the specialists and the rapidly advancing knowledge of viral hepatitis, especially the new treatment options for hepatitis C, this finding is particularly concerning. Results suggest that, except for Spain, training for antenatal care providers is rather limited, but especially so in Germany, Netherlands and Italy. The implications of this could be sub-optimal care and ineffective referral of pregnant women testing positive, as well as a lack of contact tracing. It would be particularly interesting to know how this lack of training has an impact on the care of hepatitis B positive pregnant women. Low training uptake as a possible explanation of why hepatitis B/C cases do not reach specialized health care was reported by relevant proportions of HPs in Italy, in the UK, and in the Netherlands.

The findings from our study highlighted that the awareness of screening and patient management guidelines and in-service training courses among HPs are presently insufficient. Improving results, as supported by key stakeholders [49], would imply a strong involvement of national health authorities with the implementation of specific national action plans, an effective disease surveillance to develop effective policies and the establishment of specialized centers. In this respect, the undeniable success of the experiences developed in Scotland and in France provide a working model for other countries to follow. Among the strategic actions of the Hepatitis C Action Plan for Scotland [50], a document was produced [51], with the aim to support NHS Boards build action plans for facilitating, delivering and evaluating workforce education development for staff. Complements this a workbook [52], published to provide staff with a structured approach to assessing, demonstrating and developing their ability to carry out their role in delivering Hepatitis C services. Scaling up HPs training and evaluating the compliance to clinical practice guidelines were also objectives of the French National Plan for hepatitis B and C 2009–2012, following which the management of hepatitis B and C was set as a priority topic in continuing medical education [53]. Subsequently, guidelines for the management of patients with hepatitis B and C were developed [54], with recommendations aimed at HPs and the other key stakeholders.

Conclusions

Our results suggest that not only are there few examples of guidelines for the professional groups most able to implement the recommendations, but also that there is low awareness of those that do exist among primary care professionals most often representing patients' first points of contact. Without short, precise and feasible guidelines, there are likely to be wide inconsistencies in

screening, referral and patient management. Results from our survey also suggest that scientific databases are not the most important information source of best clinical practice for many HPs. Implementation of best practices at both national and European level requires not only the availability of high quality guidelines tailored to the needs of the different professional groups, but also that their existence is actively promoted among those who are to follow them, especially when we consider that availability of research evidence alone does not necessarily coincide with the adoption of recommended practices by physicians. The availability of relevant summaries within guidelines, as well as target dissemination to less experienced clinicians, along with the provision of clear and concise information to patients, are possible solutions to enhance guidelines implementation among clinicians. Given the growing interest in knowledge translation and research dissemination, our findings could prompt key decision-making bodies to improve physicians' awareness, agreement, adoption and adherence to clinical practice guidelines, for example through professional associations and training. Our results show that knowledge and availability of hepatitis B/C training could also be improved. Further studies assessing the impact of existing training and guidelines on the care, health literacy and onward referral of patients would be very valuable.

Additional files

Additional file 1: Table S1. Hepatitis B/C related guidance documents retrieved by the literature search and/or identified by experts. (DOCX 36 kb)

Additional file 2: Tables 2, 3, 4 and 6 with data presented in absolute numbers. Health professionals reporting the existence of national general hepatitis B and C guidelines in their country. **Table 3.** Health professionals identifying hepatitis general or specific guidelines by professional group and by country. **Table 4.** Availability of training to improve knowledge and skills in viral hepatitis in the six countries.

Table 6. Health professionals' opinion on the existence of barriers as explanations of why hepatitis B/C cases do not reach specialized health care (e.g. hepatologists) for further investigation and treatment. Results are presented by country. (DOCX 23 kb)

Abbreviations

ANC: Antenatal care; ASC: Asylum seekers care; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DE: Germany; ES: Spain; EU: European Union; GP: General practitioner; GUM: Genito-Urinary Medicine; HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; HP: Health Professional; HU: Hungary; IDU: Injecting Drug User; IT: Italy; NL: Netherlands; PHP: Public health professional; PWID: People who inject drugs; SHS: Sexual health services; UK: United Kingdom.

Competing interest

All authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

AB participated in the design of the study, made substantial contribution in the acquisition and interpretation of data, performed the statistical analysis and helped to draft the manuscript. AF participated in the design of the study, conducted the analysis, made substantial contribution in the acquisition and interpretation of data and helped to draft the manuscript.

AA participated in the design of the study, made substantial contribution in the acquisition and interpretation of data and revised the manuscript critically for important intellectual content. IV participated in the design of the study, coordinated the study, made substantial contribution in the acquisition and interpretation of data, and revised the manuscript critically for important intellectual content. SB participated in the design of the study and revised the manuscript critically for important intellectual content. BP made substantial contributions to acquisition of data and revised the manuscript critically for important intellectual content. ML conceived the study, participated in its design, acquisition, analysis and interpretation of data and drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

This study has been prepared as part of "HepScreen: Screening for hepatitis B and C among migrants in the European Union"; a project co-funded by the health programme of the European Union (EU-HEP-SCREEN, Project No 20101105).

Disclaimer

Responsibility for the information and views set out in this study lie entirely with the authors. The European Commission is not responsible for any use that may be made of the information contained herein.

Author details

¹Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy. ²Department of Public Health, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands. ³Department of Health Sciences, Hamburg University of Applied Sciences, Hamburg, Germany. ⁴Division of Infectious Disease Control, Public Health Service Rotterdam-Rijnmond, Rotterdam, The Netherlands.

Received: 22 January 2015 Accepted: 12 August 2015

Published online: 19 August 2015

References

- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and Prevention of Hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010.
- Chu JJ, Wörmann T, Popp J, Pätzelt G, Akmatov MK, Krämer A, et al. Changing epidemiology of hepatitis B and migration—a comparison of six Northern and North-Western European countries. *Eur J Public Health*. 2013;23:642–7.
- Advisory Council on the Misuse of Drugs. The Primary Prevention of Hepatitis C among Injecting Drug Users. London: Home Office, 2009.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU Neighbourhood: Prevalence, Burden of Disease and Screening Policies. Stockholm: ECDC; 2010.
- Hahné SJM, Veldhuijzen IK, Wiessing L, Lim T-A, Salminen M, van de Laar M. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect Dis*. 2013;13:181.
- Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009;9:34.
- Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. *J Viral Hepat*. 2011;18 Suppl 1:1–16.
- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58:593–608.
- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S35–46.
- Hope VD, Eramova I, Capurro D, Donoghoe MC. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect*. 2014;142:270–86.
- Irving WL, Smith S, Cater R, Pugh S, Neal KR, a C Ryder SD, et al. Clinical pathways for patients with newly diagnosed hepatitis C - what actually happens. *J Viral Hepat*. 2006;13:264–71.
- Cohen C, Holmberg SD, McMahon BJ, Block JM, Brosgart CL, Gish RG, et al. Is chronic hepatitis B being undertreated in the United States? *J Viral Hepat*. 2011;18:377–83.
- Arama V, Leblebicioglu H, Simon K, Zarski JP, Niederau C, Habersetzer F, et al. Chronic hepatitis B monitoring and treatment patterns in five European countries with different access and reimbursement policies. *Antivir Ther*. 2013.
- Giannini EG, Torre F, Basso M, Feasi M, Boni S, Grasso JA, et al. A Significant Proportion of Patients With Chronic Hepatitis B Who are Candidates for Antiviral Treatment are Untreated. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:1001–7.
- Anderson EM, Mandeville RP, Hutchinson SJ, Cameron SO, Mills PR, Fox R, et al. Evaluation of a general practice based hepatitis C virus screening intervention. *Scott Med J*. 2009;54:3–7.
- Parkes J, Roderick P, Bennett-Lloyd B, Rosenberg W. Variation in hepatitis C services may lead to inequity of health-care provision: a survey of the organisation and delivery of services in the United Kingdom. *BMC Public Health*. 2006;6:3.
- Maue SK, Segal R, Kimberlin CL, Lipowski EE. Predicting physician guideline compliance: an assessment of motivators and perceived barriers. *Am J Manag Care*. 2004;10:383–91.
- Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud P-A, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? *JAMA*. 1999;282:1458.
- Ward MM, Vaughn TE, Uden-Holman T, Doebbeling BN, Clarke WR, Woolson RF. Physician knowledge, attitudes and practices regarding a widely implemented guideline. *J Eval Clin Pract*. 2002;8:155–62.
- Saillour-Glenisson F, Michel P. [Individual and collective facilitators of and barriers to the use of clinical practice guidelines by physicians: a literature review]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003;51(1 Pt 1):65–80.
- Cochrane LJ, Olson CA, Murray S, Dupuis M, Tooman T, Hayes S. Gaps between knowing and doing: understanding and assessing the barriers to optimal health care. *J Contin Educ Health Prof*. 2007;27:94–102.
- Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123:A12–3.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310:2191–94.
- EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57:167–85.
- Clinical Practice Guidelines EASL. Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60:392–420.
- Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507–39.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49:1335–74.
- Brook G, Soriano V, Bergin C. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections, 2010. *Int J STD AIDS*. 2010;21:669–78.
- Thomas HC. Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: a summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI). *J Hepatol*. 2007;47:588–97.
- NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consensus State Sci Statements* 2002, 19:1–46 <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116PDF.pdf>.
- NIH Consensus Development Conference Statement on Management of Hepatitis B. *Volume 25*; 2008. <http://consensus.nih.gov/2008/hepbstatement.pdf>.
- NICE: Adefovir dipivoxil and peginterferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B. 2006. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta96>.
- Goldberg D, Brown G, Hutchinson S, Dillon J, Taylor A, Howie G, et al. Hepatitis C action plan for Scotland: phase II (May 2008–March 2011). *Euro Surveill*. 2008;13(21).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of hepatitis C. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): 2013 (SIGN publication; no. 133).
- NICE. *Needle and Syringe Programmes: Providing People Who Inject Drugs with Injecting Equipment*. 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph52>.
- NICE: Interferon Alfa (Pegylated and Non-Pegylated) and Ribavirin for the Treatment. NICE; 2004. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta75>.
- Booth JCL, Grady JO, Neuberger J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut*. 2001;49(Suppl 1):1–21.
- Epatiti Summit 2010 - Un'emergenza sommersa: opinioni e strategie a confronto. 2010. http://www.sosfegato.it/camo/onlus/es/Documento_indirizzo.pdf.

39. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C. recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting. *Dig liver Dis.* 2010;42:81–91.
40. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline]. *Z Gastroenterol.* 2011;49:871–930.
41. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Z Gastroenterol.* 2010;48:289–351.
42. Buster EHCJ, Baak BC, Bakker CM, Beuers UHW, Brouwer JT, Drenth JPH, et al. The 2012 revised Dutch national guidelines for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Neth J Med.* 2012;70:381–5.
43. De Bruijne J, Buster EHCJ, Gelderblom HC, Brouwer JT, de Kneegt RJ, van Erpecum KJ, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection - Dutch national guidelines. *Neth J Med.* 2008;66:311–22.
44. Chavdarova L: Euro Hepatitis Care Index – a project of the European Liver Patients Association (ELPA). In *HepHIV2014 Conf.* Barcelona; 2014:10. http://newsite.hiveurope.eu/Portals/0/Conference%202014/HepHIV204_Programme_2014OCT15.pdf.
45. Carballo M, Cody R, O'Reilly E. *Migration, Hepatitis B and Hepatitis C. Report by the International Centre for Migration, Health and Development.* Geneva; 2010. <http://www.hepbcpa.org/wpcontent/uploads/2011/11/Migration-report.pdf>.
46. Pataut D: Barriers to access testing, treatment and care for key populations. In *HepHIV2014 Conf.* 2014:11. http://newsite.hiveurope.eu/Portals/0/Conference%202014/HepHIV204_Programme_2014OCT15.pdf.
47. Papatheodoridis GV, Tsochatzis E, Hardtke S, Wedemeyer H. Barriers to care and treatment for patients with chronic viral hepatitis in Europe: a systematic review. *Liver Int.* 2014.
48. Deuffic-Burban S, Poynard T, Sulkowski MS, Wong JB. Estimating the future health burden of chronic hepatitis C and human immunodeficiency virus infections in the United States. *J Viral Hepat.* 2007;14:107–15.
49. European Liver Patients Association: ELPA newsletter. February 2013, Issue 2. ELPA; Sint-Truiden, Belgium. http://asscat-hepatitis.org/cat/files/Newsletter_ELPA-n%C2%BA2.pdf.
50. Goldberg D, Brown G, Hutchinson S, Dillon J, Taylor a, Howie G, Ahmed S, Roy K, King M: *Hepatitis C Action Plan for Scotland: Phase II (May 2008-March 2011).* Volume 13; 2008. <http://www.gov.scot/Resource/Doc/222750/0059978.pdf>.
51. NHS Education for Scotland: *Hepatitis C Workforce Education Development: An Outline Of Requirements.* Edinburgh; 2010. <http://www.hepatitis.scotland.org.uk/media/50010/outline-of-requirements.pdf>.
52. NHS Education for Scotland: *A Route to Enhanced Competence in Hepatitis C: Workbook.* Edinburgh; 2010.
53. Comité de suivi et de prospective: *Plan National de Lutte Contre Les Hépatites B et C 2009–2012. Rapport Final.* 2012. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf.
54. Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites, (ANRS) virales (ANRS) et de l'Association française pour l'étude du foie: *Prise En Charge Des Personnes Infectées Par Les Virus de L'hépatite B Ou De L'hépatite C.* Paris, France: EDP Sciences; 2014.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

